

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N°

200

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Eugène BEZIEAUD

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Nantes
Né le 6 Novembre 1912, à LE LANGON (Vendée)

**Toxines et antigènes
des bacilles dysentériques**

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Eugène BEZIEAUD

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Nantes
Né le 6 Novembre 1912, à LE LANGON (Vendée)

Toxines et antigènes des bacilles dysentériques

Président : M NOBÉCOURT, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE MÉDECINE, 23

1940

Doyen TIFFENEAU.

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.	STROHL.
Physique médicale.	POLONOVSKI.	Robert DEBRE.
Chimie médicale.	BRUMPT.	BAUDOUIN.
Bactériologie.	PASTEUR-VAL-	LERY-RADOT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	MONDOR.	LEROUX.
Pathologie et thérapeutique générales	CHAMPY.	TIFFENEAU.
Pathologie médicale.	AUBERTIN.	TANON.
Pathologie chirurgicale.	BALTHAZARD.	LEVY-VALENSI.
Anatomie pathologique.	Henri BENARD.	CHIRAY.
Histologie.	ABRAMI.	FIESSINGER.
Pharmacologie et matière médicale.	LOEPER.	RATHERY.
Thérapeutique.	LEREBoullet.	NOBECOURT.
Hygiène et médecine préventive	LAIGNEL-	LAVASTINE.
Médecine légale	GOUGROT.	GUILLAIN.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEMIERRE.	CUNEO.
Pathologie expérimentale et comparée.	GOSSET.	GREGOIRE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	LENORMANT.	VELTER.
Clinique médicale.	CHEVASSU.	COUVELAIRE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	JEANNIN.	LEVY-SOLAL.
Clinique des maladies des enfants	MOCQUOT.	OMBREDANNE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	HARVIER.	LEMAITRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Pierre DUVAL.	VILLARET.
Clinique des maladies du système nerveux	TROISIER.	MATHIEU.
Clinique des maladies infectieuses	LAUBRY.	Clovis VINCENT.
Clinique chirurgicale.	N...	HAZARD.
Clinique ophtalmologique	MULON.	OLIVIER.
Clinique urologique.	SANNIE.	VERNE.
Clinique d'accouchements.		
Clinique gynécologique.		
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		
Clinique thérapeutique médicale		
Clinique oto-rhino-laryngologique.		
Clinique thérapeutique chirurgicale		
Clinique propédeutique.		
Clinique de la Tuberculose		
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		
Clinique cardiologie		
Clinique de neuro-chirurgie.		
Assistance médico-sociale.		
Professeurs sans chaire.		



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.).. Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOILLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET Obstétrique.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	DOGNON Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER .. Chimie.	FUNK-
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale.
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	M ^{lle} GAUTHIER-
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE (R.) Urologie.	DE GENNES Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.

MM.	
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LENEGRE	Pathologie médicale.
LEVY (M ^{me} J.)..	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.

MM.	
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY	
BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU	
I EMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
BRULE	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER..	
DONZELOT	
DUVOIR	
GASTINEL	
HUGUENIN	
LAROCHE (G.).	
LIAN	
MOREAU	
PIEDELIEVRE.	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELIER	
DE GAUDART- D'ALLAINES.	
LEVEUF	
MOULONGUET.	
MOURE	
QUENU	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE ET A MON GRAND-PERE

C'est à eux que je dois tout ; qu'ils
trouvent ici un faible témoignage
d'affection et de gratitude.

A TOUS MES AMIS

A MES COLLEGUES DE L'INTERNAT
DES HOPITAUX DE NANTES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

*Professeur de Clinique Médicale Infantile
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Commandeur de la Légion d'honneur*

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BOIVIN

Qui en fut l'instigateur, ce travail
est respectueusement dédié.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE NANTES

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR VERAN
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL
MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLON
MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNARY

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT
MONSIEUR LE DOCTEUR ARONDEL
MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLON
MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUTIER
MONSIEUR LE DOCTEUR DUVERGER

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR PICHAT

MONSIEUR LE DOCTEUR MIRALLIE

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-U. MONNIER

MONSIEUR LE DOCTEUR RIOU

A MON AMI, LE DOCTEUR PAUL NOUAILLE

AU DOCTEUR ALBERT DELAUNAY

Mon premier guide dans les salles
de médecine et mon conférencier
d'internat. Cette thèse lui doit beau-
coup.

Dans une question actuelle, comme celle des dysentéries bacillaires, et qui n'est pas close, n'est-il pas utile de faire le point des connaissances acquises et de préciser les problèmes qui attendent encore leur solution ?

TOXINES ET ANTIGENES DES BACILLES DYSENTERIQUES

INTRODUCTION

L'histoire des maladies infectieuses est liée, du moins dans ses grandes lignes, à celle des Hommes. Evoquant le « destin » du typhus exanthématique (1), Hans ZINSSER brosse, en fait, un tableau des différents âges de l'Humanité. Il en eût été de même s'il avait pris, pour objet de son étude, le choléra, la peste, ou les dysenteries, car ces affections, tout comme le typhus, forment le cortège habituel des famines, des émigrations massives, et des guerres. Dans ces conditions, les problèmes qu'elles posent sont aujourd'hui redevenus en Europe des problèmes actuels (novembre 1939). Les envisager à nouveau et mieux que jamais, est dès lors un devoir pressant pour le médecin; nous avons composé ce travail en pensant qu'il était désormais utile : son but est d'exposer avec un ordre simple, l'ensemble des notions classiques et récemment acquises dans le domaine immunologique des dysenteries bacillaires.

« Wherever the general hygienic conditions are bad, wherever the soil is much fouled by excreta..., wherever many people are crowded together in one building or camp, where the food is coarse, monotonous or unsound, there, especially in tropical and subtropical climates, dysentery is liable to break out ». Personne ne met en doute aujourd'hui la justesse de ces paroles que MANSON écrivit en 1914.

(1) HANS ZINSSER : « *Rats, Lice, and History* », un volume.

La dysenterie est un syndrome qui relève de plusieurs facteurs étiologiques : il existe une dysenterie amibienne, une dysenterie balantidienne; la dysenterie bacillaire est la forme la plus fréquente sur notre continent, et c'est elle seule que nous envisagerons dans ce travail.

On peut lire dans une clinique de TROUSSEAU que cette maladie est la plus grave de toutes les affections contagieuses. Elle règne, à l'état endémique, dans les régions surpeuplées : c'est à Tokio que SHIGA fit la découverte du bacille qui porte son nom; c'est en Westphalie que KRUSE retrouva ce bacille. Elle est très fréquente en Allemagne et une province même s'appelle « *Ruhr* », ce qui veut dire dysenterie. On la rencontre également dans tous les pays où les conditions hygiéniques demeurent médiocres : ainsi dans l'Europe Centrale et Orientale.

Les épidémies de dysenterie surviennent principalement au cours des guerres, et elles sont toujours singulièrement graves. Selon DESGENETTES, pendant les campagnes impériales, les morts secondaires aux blessures furent moins nombreuses que celles provoquées par les bacilles de SHIGA et de FLEXNER. L'exemple de la guerre 1914-1918 permet de croire en la valeur de l'opinion de DESGENETTES : sur le front ouest, en Mésopotamie, aux Dardanelles, en Roumanie, morbidité et mortalité dysentériques atteignirent un taux réellement effrayant.

Il est malheureusement à craindre, cette fois-ci encore, qu'il en sera de même. La zone de combat actuel est particulièrement inquiétante de ce point de vue, et penser qu'un jour le conflit gagnera les Balkans demeure une hypothèse plausible. Dysenterie, typhus exanthématique, sont autant qu'il est possible de prévoir, les deux fléaux les plus redoutables de cette guerre. Il est donc nécessaire de bien connaître leurs aspects divers : immunologique, épidémiologique et clinique.

Or, dans le groupe des dysenteries bacillaires, ont été acquis depuis 1918, et surtout pendant ces dernières années, des renseignements qui demeurent en général insuffisamment con-

nus, hors le laboratoire; et pourtant leur importance, tant théorique que pratique, est considérable, et leur intérêt thérapeutique peut ne pas tarder à le devenir. C'est pour cette raison qu'il nous a paru nécessaire de les présenter aux médecins dans une revue d'ensemble; ils ont surtout trait à la structure antigénique des bacilles dysentériques.

Ceux-ci, comme nous le verrons plus tard (ch. I) sont habituellement classés selon deux méthodes, l'une basée sur leurs réactions biochimiques, l'autre sur leur comportement sérologique. Cette dernière classification est sans doute la meilleure. Esquissée dès 1903, elle a été précisée en 1918 et 1919 par une série de travaux anglais dus à MURRAY, à ANDREWES et INMAN, et à GETTINGS. Ils portaient principalement sur le groupe Flexner, et établissaient qu'il fallait distinguer, dans ce groupe, quatre types particuliers dont la spécificité reposait sur la prépondérance dans le corps bactérien de l'un des quatre composants antigéniques : V. W. X. et Z.

Il est à peine utile de souligner la valeur de ces recherches, à de multiples égards. D'ailleurs, elles ne sont pas terminées aujourd'hui, et les expériences toutes récentes de BOYD (1938) semblent devoir éclaircir encore le problème qu'elles analysent, en lui apportant un plus grand nombre de données. Nous étudierons, dans un chapitre spécial, les facteurs V. W. X. et Z. d'ANDREWES et INMAN et les résultats de BOYD (Ch. II).

Les travaux anglais s'attachent surtout à interpréter la structure antigénique des bacilles de la dysenterie, d'après le comportement sérologique de ces bacilles. En France, depuis 1937, A. BORVIN et ses collaborateurs ont abordé la même question sous un autre angle : ils ont cherché à en faire une étude, en quelque sorte directe, par examen de l'antigène, isolé par voie chimique, des bactéries. Ce mode d'investigation a permis à ses auteurs de mettre en lumière des notions toutes nouvelles : nous nous réservons de les exposer longuement plus loin (Ch. III et V); il nous suffira d'indiquer rapidement ici, leurs aspects les plus importants : *tous* les bacilles dysentériques (de SHIGA, de FLEXNER, de SONNE, etc.) possèdent un composant glucido-lipidique qui en est à la fois l'endotoxine et l'an-

ligène O. Bien que dépourvu de tout élément protéique, ce composant possède la propriété de déterminer, chez l'animal qui le reçoit en injection, l'apparition d'un anticorps qui lui est propre, et dont le rôle immunisant est certain. Les travaux français ont reçu confirmation, en divers pays, par HAAS, MORGAN, CHECCACCI et ISTRATI.

En outre, et cette fois encore, par sa méthode à l'acide trichloracétique, A. BOIVIN a pu distinguer, dans le bacille de SHIGA, à côté de l'endotoxine glucido-lipidique, une exotoxine également spécifique à ce germe. Il démontrait ainsi le bien-fondé des conclusions d'OLITSKY et KLIGLER, formulées en 1920, et qui affirmaient, mais sur des preuves qui furent en général difficilement admises, la dualité des toxines du Shiga. A l'histoire et aux propriétés de l'exotoxine dysentérique, intéressante par bien des points, une étude spéciale sera réservée dans ce mémoire (Ch. IV et V).

L'intérêt théorique de tous ces travaux est évident; pratiquement aussi, ils rendent service en facilitant et en précisant nos moyens de diagnostic sérologique. Il est permis de croire que leur importance apparaîtra bientôt encore plus grande : nous pensons, en écrivant ceci, aux nouvelles possibilités thérapeutiques que laissent entrevoir ces récentes découvertes.

De tous les sérums thérapeutiques utilisés aujourd'hui dans la dysenterie, le seul sérum anti-Shiga donne des résultats assez bons. Sans doute serait-il bien meilleur si l'animal qui le fournit recevait un antigène vraiment rationnel. L'anatoxine dysentérique actuelle représente déjà sur les anciennes méthodes d'immunisation un progrès sensible. Tout laisse supposer que l'application des endotoxines et exotoxine spécifiques aurait encore sur cette anatoxine un avantage certain. Des recherches sur ce sujet sont actuellement en cours à l'Institut Pasteur de Garches, et on peut penser qu'un jour la production d'un sérum réellement à la fois antitoxique et antimicrobien sera réalisée.

Peut-on espérer, *a priori*, des miracles d'un sérum anti-dy-

sentérique théoriquement parfait ? Il serait imprudent de l'affirmer. Mais il serait plus absurde de ne lui accorder par principe aucun pouvoir thérapeutique. Déjà, dans bien des cas, les injections du sérum que nous possédons aujourd'hui ont transformé le diagnostic.

Endotoxines et exotoxine dysentériques peuvent-elles servir, dans leur état actuel, à une vaccination contre la dysenterie ? Il ne le semble pas, à cause de leurs propriétés toxiques. Mais là encore, tout permet d'espérer qu'il deviendra possible, tôt ou tard, de les priver de leur toxicité, en leur laissant leur vertu antigène. Alors, un nouveau type de vaccin, logique, sera créé, et comme il est arrivé souvent, des recherches théoriques auront reçu des applications pratiques efficaces.

Nous envisagerons longuement, dans ce travail, ces différentes questions (Ch. VI), et nous le compléterons par un court aperçu sur les facteurs épidémiologiques dans les dysenteries bacillaires (Ch. VII).



CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE ET CLASSIFICATIONS DES BACILLES DYSENTERIQUES

A. — Découverte des premiers bacilles de la dysenterie Leurs classifications.

Seul, un examen bactériologique permet de distinguer avec certitude les dysenteries bacillaires des dysenteries amibiennes. Kiyoshi SHIGA écrivit donc un chapitre capital de leur histoire, lorsqu'il eût fait la découverte, à Tokio, en 1898, du bacille auquel son nom est aujourd'hui attaché, et qui en est un des principaux facteurs. Il démontrait sa spécificité en appliquant à son étude une méthode sérologique : ce bacille, isolé des fœces de malades diarrhéiques, et qui, morphologiquement, faisait penser au germe typhique, était agglutiné par le sérum de ces malades et uniquement par ce sérum. KRUSE (de Bonn), deux ans plus tard, confirmait cette découverte en Westphalie, mais à l'encontre de SHIGA, assignait avec raison à l'agent nouvellement isolé un caractère d'immobilité. Il isolait encore des bacilles apparemment voisins, et appelait ces derniers : « bacilles pseudo-dysentériques ».

En 1899, S. FLEXNER vint étudier les maladies tropicales qui sévissaient alors parmi les troupes américaines des *Iles Philippines*. C'est alors qu'il mit en évidence, dans les garde-robes d'un soldat, un coccobacille qui rappelait par bien des points celui décrit par SHIGA. Peu de temps plus tard, il découvrait deux autres germes du même ordre : aujourd'hui, ces trois

coccobacilles portent les noms suivants : Flexner *I*, puis Flexner *New-Haven* et Flexner *Manila*. A la même époque (1900), STRONG et MUSGRAVE, à Manille, isolaient à leur tour un organisme encore semblable. FLEXNER faisait une étude complète, en 1901, de ces divers bacilles : il concluait que le Shiga, les Flexner, le Strong et Musgrave étaient identiques.

Mais l'année suivante, un travail présenté par MARTINI et LENTZ devait brusquement compliquer cette question. Ces auteurs démontraient en premier lieu, que le sérum anti-dysentérique humain ne peut servir à distinguer avec précision les différents germes isolés, parce qu'il renferme souvent des coagglutinines. Pour cette raison, ils avaient eu recours au sérum agglutinant de chèvres, et dans ces conditions, ils avaient obtenu les résultats suivants :

a) Le sérum d'une chèvre préparée avec une souche Shiga agglutine les bacilles de Shiga, de Kruse et de Flexner (*New-Haven*); il n'agglutine pas ceux de Flexner (*I* et *Manila*) et celui de Strong.

b) Le sérum d'une chèvre préparée avec une souche Flexner *I* agglutine les Flexner *I* et *Manila*; il n'agglutine pas le Flexner *New-Haven*, et les bacilles de Strong, de Shiga et de Kruse.

En conclusion, ils différenciaient les germes dysentériques déjà connus en deux groupes, l'un comprenant le bacille de Shiga, le vrai bacille dysentérique de Kruse, et la souche Flexner-*New-Haven*, l'autre englobant la souche Flexner-*Manila*, le bacille de Strong et de Musgrave, et les souches pseudo-dysentériques de Kruse.

Complétant ses recherches, LENTZ (1902) découvrait que le groupe Shiga-Kruse n'avait aucune action sur un milieu contenant du *Mannitol*, alors que les formes *I* et *Manila* de Flexner, le Strong Musgrave et les pseudo-dysentériques faisaient fermenter ce poly-alcool. Tous les travaux suivants apportèrent confirmation à ces données.

En 1903, HISS isole, avec RUSSEL, dans les matières fécales d'un cas mortel de diarrhée infantile, un bacille analogue à ceux dont nous venons de parler et qu'il appelle « Y ». Il constate que ce bacille fermente le Mannitol : il diffère par conséquent des germes de Shiga et de Kruse. Le même auteur (1904-1905) classe les bacilles dysentériques d'après des tests d'agglutination et de fermentation du glucose, du maltose, du saccharose et de la dextrine. Il distingue ainsi quatre groupes représentés respectivement par les bacilles Shiga, Flexner, Strong et Y. Cette classification sera en fait acceptée jusqu'en 1907.

C'est alors que paraissent les travaux de KRUSE, RITTERSHAUS, KEMP et METZ. On y trouve une nouvelle classification où les bacilles dysentériques sont répartis en deux groupes : dans le premier est placé le vrai bacille dysentérique : Shiga-Kruse; le second englobe tous les autres germes appelés pseudo-bacilles dysentériques : ils sont eux-mêmes divisés, par agglutination et absorption des agglutinines en différents types étiquetés A. B. C. D. E. F. G. H. Les auteurs étudient complètement les cinq premiers.

Dans une autre classification, faite par SHIGA et par AMAKO (1908), sont différenciés 5 types bacillaires basés sur des réactions de fermentation auxquelles correspondent les épreuves d'agglutination.

B. — Nouveaux bacilles dysentériques isolés pendant et depuis la guerre (1914-1918)

Pendant cette guerre, les cas de dysenterie bacillaire se sont multipliés, et de nouveaux agents de cette affection ont pu être isolés sur les champs de combats, les camps de prisonniers, et même dans les pays neutres, voisins des belligérants. Ce sont eux que nous désirons maintenant décrire brièvement. Mais avant d'aborder cette description, nous croyons utile de signaler ici-même, qu'à côté de ces germes pathogènes nouvellement connus, ont été distingués, à la même époque, dans

le bacille de Flexner (nous réunissons sous ce vocable les Flexner I et *Manila*) divers facteurs antigéniques qui obligent à envisager dans celui-ci l'existence de types différents. (Voir, sur ce sujet, dans le chapitre suivant, l'analyse des travaux de MURRAY, d'ANDREWES et INMAN, etc.).

1° LE BACILLE DE SONNE fut découvert par cet auteur au Danemark, en 1915; il semble bien qu'autrefois il avait déjà été observé aux Etats-Unis et au Canada. Récemment (1934), BOJLÉN a démontré qu'il était aussi commun au Danemark, comme agent de la dysenterie endémique, que le *Bact. Flexneri*. Il frappe surtout les enfants chez lesquels il provoque une affection que les Japonais appellent « *Ekiri* ». Les formes cliniques observées sont d'intensité variable. Présent dans les matières fécales, ce bacille détermine l'apparition d'agglutinines dans le sérum sanguin des malades. Sa toxicité pour les lapins les cobayes et les souris est forte. ANDREWES a décrit en 1918, un germe qui lui est apparenté, le *Bact. dispar*.

2° LE BACILLE DE SCHMITZ fut étudié par celui-ci en 1917, et nommé « ambiguus » en 1918 par ANDREWES. SCHMITZ l'isola dans un camp de prisonniers roumains pendant la guerre. Une mortalité faible, une morbidité élevée le caractérisent. Il se dégage de ses cultures sur gélatine une odeur de sperme; il produit de l'indol; en revanche il reste sans action sur le lactose, la mannite, le maltose et le saccharose, et il n'est pas pathogène pour le lapin. Les sérums d'animaux, vaccinés contre lui-même, parviennent, seuls, à l'agglutiner.

3° BACT. ALKALESCENS. (ANDREWES, 1918).

4° BACILLE N° 1 DE MORGAN. (« *Proteus morgani* », trouvé en 1917 par DOUGLAS et COLEBROOK).

Le rôle pathogénique de ces germes est douteux. On ne sait pas encore au juste si ce sont de simples saprophytes, ou des véritables facteurs de la maladie. Ils possèdent une constitution sérologique particulière, et un test biochimique, au moins, leur appartient en propre.

5° LE BACILLE DE NEWCASTLE.

Il fut reconnu comme un agent de la dysenterie, en 1929, à Newcastle, par CLAYTON et WARREN. Depuis, on a pu le retrou-

ver dans d'autres provinces anglaises, en Nigéria et dans l'Inde (DOWNIE, WADE et YOUNG : 1933 ; WHITEHEAD et SCOTT : 1934 ; BOYD : 1936). Il fermente le mannitol de façon facultative, et il peut être mobile lors du premier isolement.

Fréquence de ces bacilles comme agents dysentériques :

En examinant 6.217 souches de bacilles de la dysenterie, isolées dans l'Inde pendant les années 1932-1934, BOYD a observé la distribution suivante :

Bacille de <i>Flexner</i>	55,0 %
Bacille de <i>Shiga</i>	14,9 —
Bacille de <i>Sonne</i>	9,4 —
<i>Bact. ambiguum</i>	5,4 —
Bacille de <i>Newcastle</i>	4,4 —
<i>Autres types et souches inagglutinables</i>	11,0 —

Ce tableau est intéressant; pourtant, il faut ne lui accorder qu'une importance relative, et ne pas croire, par exemple, que lorsqu'une épidémie de dysenterie survient, il y a toutes chances pour que soit en cause le bacille de *Flexner*. En fait, il existe d'une épidémie à l'autre, d'un lieu à l'autre, une variabilité extrême dans la nature de l'agent infectieux, et *a priori*, on peut s'attendre à découvrir aussi bien un *Shiga* qu'un *Flexner*.

**C. — Classification actuelle des bacilles dysentériques
d'après leurs caractères biochimiques**

La classification des bacilles de la dysenterie, d'après leurs tests sérologiques, est sans doute la meilleure; aussi, nous réservons-nous de l'envisager longuement dans le prochain chapitre. Leur classification basée sur les réactions biochimiques reste imparfaite, pour diverses raisons dont la plus importante est sans doute celle-ci : des changements peuvent apparaître dans « l'équipement » diastasique de ces bactéries, provoqués par les différents milieux de culture sur les-

quels ces bactéries furent successivement ensemencées depuis leur isolement. Pourtant, elle est simple et son utilisation rend, en pratique, des services, surtout pour un premier examen. Elle mérite donc d'être connue.

Cette classification établit une ligne de démarcation nette entre les germes qui fermentent le *mannitol*, et ceux qui ne le font pas; puis, dans le premier groupe, elle distingue les bacilles qui fermentent lentement le *lactose*, et ceux qui restent sans action sur ce sucre.

a) Ainsi, dans la première subdivision de ce groupe-ci, sont rangés le Bact. Dispar. et le Bacille de Sonne; à l'autre subdivision appartiennent le Bact. Alkaescens et le Bacille de Flexner. (Les diverses souches de bacilles de Flexner, elles-mêmes, se trouvent différenciées en 4 types au moins : V. W. X. et Z.

b) Dans l'autre groupe, se rencontrent le bacille de Shiga, le bacille de Schmitz (*Bact. ambiguum*), et le bacille de Newcastle.

Nous avons reproduit, ici, un schéma dû à TOPLEY qui représente cette classification des bacilles dysentériques. (Tableau I).

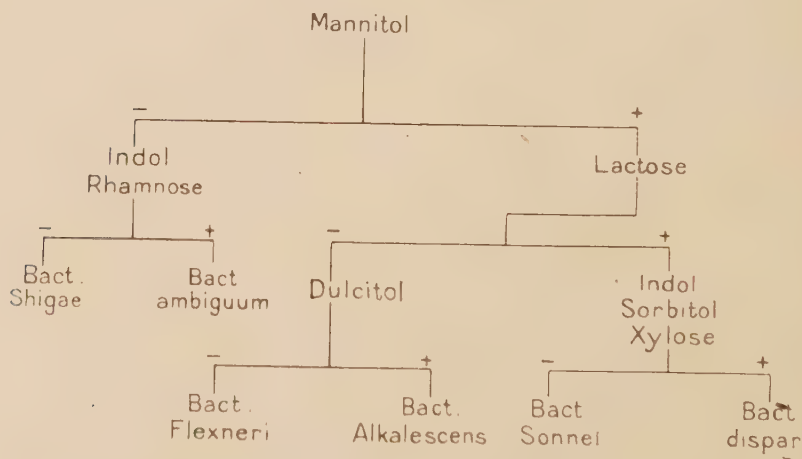


TABLEAU I

Il nous a semblé également intéressant de présenter, dans ce travail, ces deux tableaux de PRIGGE (Tableaux II et III).

TABLEAU II. — *Différence dans les réactions biochimiques des bacilles de la dysenterie.*

	Bacille de Shiga	Bacille de Schmitz	Groupe Flexner	Bacille de Sonne
Mannitol	—	—	+	+
Lactose	—	—	—	+
Rhamnose	—	+	—	+
Indol	—	+	±	—

TABLEAU III. — *Différence dans les réactions biochimiques des bacilles du groupe Flexner.*

	Bacille de Flexner	Bacille de Hiss-Russel	Bacille de Strong
Maltose	+	—	—
Saccharose	—	—	+

Le bacille de Shiga est un bâtonnet court de 1 à 3 μ de long, dont les extrémités sont arrondies. Il fait penser au bacille typhique; ce qui le distingue immédiatement de celui-ci, c'est que, non cilié, il est *dépourvu de mouvements propres*; à peine, présente-t-il quelques mouvements d'oscillations sur lui-même (mouvement brownien). Il est *Gram* —. Ses cultures sont abondantes, à 37°, *en milieux aérobie et anaérobies*, et elles peuvent montrer des colonies *R.* et *S.*

Ce bâtonnet ne produit *pas d'indol*, et ses réactions biochimiques (le Mannitol est un test que l'expérience a révélé fidèle), lui fixent sa place dans les classifications. Dénué de spores, il est peu résistant puisqu'il est tué à 55° en 1 heure.

Les autres germes dysentériques ont des caractères sensiblement identiques : toutefois, les bacilles du type Flexner fabriquent parfois de l'indol.



CHAPITRE II

STRUCTURE ANTIGENIQUE DES BACILLES DE LA DYSENTERIE

Nous avons classé précédemment les bacilles de la dysenterie d'après leurs réactions biochimiques. Alors, nous avons dit qu'il était également possible de les distinguer selon une autre méthode, basée sur leur comportement sérologique. Ce sont les renseignements que nous devons à cette méthode, classiques et nouveaux, qui seront étudiés dans la première part de ce chapitre; dans la seconde, après avoir défini un « *antigène microbien* », nous fixerons les principaux caractères antigènes des bacilles dysentériques.

Part. I. — Structure antigénique des bacilles de la dysenterie, envisagée d'après le comportement sérologique de ces bacilles

A. — VOYONS D'ABORD QUELLES MÉTHODES SÉROLOGIQUES SONT
MISES A NOTRE DISPOSITION EN CE DOMAINE.

a) *Agglutination.*

C'est, sans doute, de toutes les méthodes habituellement usées, la plus utile. Déjà, nous avons vu que c'est elle qui permit à SHIGA de caractériser le bacille portant son nom, puis à MARTINI et à LENTZ de faire une première classification des divers agents de la dysenterie.

En clinique humaine, les agglutinines spécifiques apparaissent chez les malades du sixième au douzième jour de l'infec-

tion; elles diminuent, en général, peu après le début de la convalescence; elles disparaissent complètement en trois mois (SHIGA 1901 ; VAILLARD et DOPFER 1903 ; MACALISTER 1910). Toutefois, elles peuvent persister plus longtemps, et en particulier, au cours des dysenteries chroniques. On décèle leur présence en mettant en contact le sérum qu'on veut examiner, et des souches agglutinables connues (1), suspendues dans l'eau physiologique, de bacille de Shiga, de bacille de Flexner, et dans les régions où leur rôle est suspecté, de bacilles de Schmitz, de Sonne, de Newcastle... Les tubes où se trouvent ainsi réunis sérum et souches sont mis au bain-marie à 54-56° pendant 4 ou 6 heures; puis ils sont laissés une nuit entière à la température du laboratoire. Il faut les examiner le lendemain matin : *un anti-sérum doit agglutiner spécifiquement le bacille correspondant.*

Au laboratoire, les meilleurs sérums agglutinants sont obtenus chez le *lapin* (2). En particulier, cet animal fournit très facilement un sérum anti-Flexner, parce qu'il supporte, de même que le cobaye, des injections massives du bacille américain; les équidés, en revanche, réagissent davantage à la vaccination par ce germe. En général, les sérums provenant d'anciens dysentériques sont peu pratiques : difficiles à se procurer, ils présentent souvent des co-agglutinines, et ne sont pas très riches en anticorps. ,

La méthode par agglutination, avons-nous dit, est le test le plus utile que nous possédions dans la dysenterie. Il n'est cependant pas parfait, et sa mise en œuvre ne va pas sans quelques difficultés. L'une d'entre elles consiste en une fluctuation dans l'agglutinabilité des variétés bacillaires, fluctuation qui accompagne souvent des modifications dans leur structure antigénique (par exemple : passage d'une forme S. à

(1) Prendre, bien entendu, des cultures pures, et en se souvenant qu'une colonie isolée ne veut pas dire nécessairement colonie pure (BURNET et LEGROUX). Utiliser, de préférence, des souches jeunes, non spontanément agglutinables, douées de *stabilités physique et biologique*. (DOPFER et SACQUÉPÉE).

(2) Pour obtenir chez le lapin, un bon sérum anti-Shiga, il est nécessaire de chauffer d'abord à 100° la culture de ce bacille, afin de détruire la neurotoxine. Pratiquer l'immunisation, d'abord par voie intrapéritonéale, puis par voie intraveineuse.

une forme R.). En outre, des phénomènes d'inagglutinabilité temporaire dans un sérum spécifique ne sont pas très rares. Mais ce qui complique surtout cette méthode, ce sont ses délicatesses d'interprétation. En voici quelques exemples : un sérum normal (d'homme ou d'animaux) peut contenir des agglutinines pour les bacilles dysentériques (pour le Flexner, en particulier) (1); un sérum typhique peut provoquer l'agglutination du bacille de Flexner; un taux important d'anticorps sériques contre la dysenterie parvient à rendre impossible l'identification exacte du germe qui leur a donné naissance; le sérum anti-Shiga peut agglutiner non seulement le bacille de Shiga, mais encore et parfois même à un taux plus grand, les bacilles de Flexner; le sérum de Flexner agit sans distinction sur les bacilles de Flexner; contre toute attente, il peut arriver qu'un microbe pathogène n'est agglutiné ni par le sérum du malade ni par les sérums expérimentaux; d'ailleurs, le contraire se produit également; certains germes ne deviennent agglutinables qu'après un certain nombre de passages sur milieux artificiels..., etc. (2).

En pratique, il faut exiger au moins, si l'on veut porter un diagnostic, un taux d'agglutination de 1/30 à 1/50 pour le bacille de Shiga (DUDGEON : 1919) et de 1/150 pour le bacille de Flexner. Il demeure en fait beaucoup plus prudent de diagnostiquer une dysenterie, en se basant sur la présence de germes dans les matières fécales, que sur un taux d'agglutinines spécifiques plus ou moins élevé (3).

Un haut titre d'agglutinines dans un sérum sanguin n'est

(1) Agglutineraient normalement le bacille de Flexner, les sérums de bœuf, de cheval, de chèvre, de mouton, de poule, d'oie, de chien, de lapin, d'homme et de cobaye : BÜRGL, 1907. Ces agglutinines ne seraient pas dues à des subinfections.

(2) Quelle explication peut-on fournir à tous ces faits particuliers ? Peut-être celle-ci : Une réaction d'agglutination met en œuvre deux phénomènes : a) L'un est spécifique; c'est une union entre l'anticorps du sérum et l'antigène porté par la surface de la bactérie. b) L'autre, qui n'est pas spécifique, consiste en une floculation de la bactérie sensibilisée par les électrolytes. Ce dernier phénomène varie d'une bactérie à l'autre, d'un sérum à l'autre.

(3) Si la présence d'anticorps, en effet, montre que l'organisme a été en contact avec l'antigène, elle ne prouve pas que l'organisme est *actuellement* en contact avec cet antigène.

pas le synonyme d'une immunité réelle vis-à-vis de l'infection: une rechute peut survenir malgré la présence des substances immunes.

b) *Absorption des agglutinines.*

Cette méthode peut, bien souvent, rendre des services ; par exemple dans le cas suivant : un sérum contient à la fois des agglutinines pour le Flexner et le Shiga; on peut le débarrasser des agglutinines étrangères au Shiga, en le saturant avec des bacilles de Flexner.

c) *Réaction de fixation du complément.*

Celle-ci a donné des renseignements utiles sur la constitution sérologique du groupe dysentérique (HAENDEL 1908, LUNZ 1911, SCHROETER et GUTJAHR, 1911; THJOTTA, 1917).

d) *Test de la bactériolyse.*

Il permet de faire une classification sérologique des bacilles de la dysenterie analogue à celle que donnent les méthodes d'agglutination et de fixation du complément. En effet, dans ce test, comme dans les précédents et ceux qui le suivent, c'est toujours le même anticorps qui intervient.

e) *Précipitation.*

LANCELIN et RIDEAU ont obtenu des précipitines en réunissant dans un même tube des cultures filtrées de bacilles de Shiga ou de Flexner et des sérums de dysentériques (1918). Cette technique, toutefois, est insuffisamment précise pour qu'elle puisse être utilisée comme moyen diagnostique susceptible de fixer la nature d'un sérum ou le type d'un bacille.

f) *Mesure des actions bactériotrope et opsonique.*

Les sérums des animaux qui ont reçu des injections de bacilles de Shiga ou de Flexner ont le pouvoir d'augmenter la phagocytose vis-à-vis de ces germes, même après chauffage à 60° C. AUCE (1908) a montré qu'un antiserum Shiga possède une action opsonique sur le groupe Flexner plus marquée que le sérum normal.

B. — STRUCTURE ANTIGÉNIQUE DES BACILLES DYSENTÉRIQUES
QUI NE FONT PAS FERMENTER LE MANNITOL.

Parmi ceux-ci existe un groupe homogène qui est le groupe Shiga : un sérum anti-Shiga préparé avec une souche quelconque de ce germe, en agglutine toutes les souches. Il agglutine encore légèrement le bacille de Schmitz, et quelques souches de Flexner.

Un sérum anti-Schmitz agglutine le germe de Schmitz et aussi, bien que faiblement, le bacille de Shiga; cependant, une confusion n'est pas possible, étant donné que ce dernier bacille n'absorbe pas normalement les agglutinines spécifiques Schmitz. La réciproque est vraie.

C. — STRUCTURE ANTIGÉNIQUE DES BACILLES DYSENTÉRIQUES
QUI FERMENTENT LE MANNITOL.

Elle est très compliquée.

I. — Selon les travaux de MURRAY, de GETTINGS, et ceux d'ANDREWES et INMAN (1918-1919), le bacille de Flexner, en effet, contiendrait au moins, à lui seul, quatre facteurs antigéniques : facteurs habituellement connus sous le nom d'*antigènes V, W, X, et Z*. Une souche donnée de ce bacille renfermerait toujours ces quatre facteurs, mais en proportions variables; ainsi, se trouveraient fixées, dans le groupe Flexner, au moins quatre races particulières (1). En voici, brièvement exposées, les caractéristiques :

a) *Race V* : Grande prépondérance du facteur V; présence également des facteurs W, X, Z. Cette race demande, pour être parfaitement agglutinée, son propre anti-sérum.

b) *Race W* : Grande prépondérance du facteur W; présence également des facteurs V et Z. Cette race demande, pour être agglutinée parfaitement, son propre anti-sérum.

c) *Race Z* : Grande prépondérance du facteur Z; présence également des facteurs V et X. Cette race demande, pour être agglutinée parfaitement, son propre anti-sérum.

d) *Race X* : Prépondérance du facteur X; présence également

(1) Il ne faut pas accorder, en Bactériologie, aux termes groupe et espèce, le sens rigoureux qu'ils possèdent en génétique.

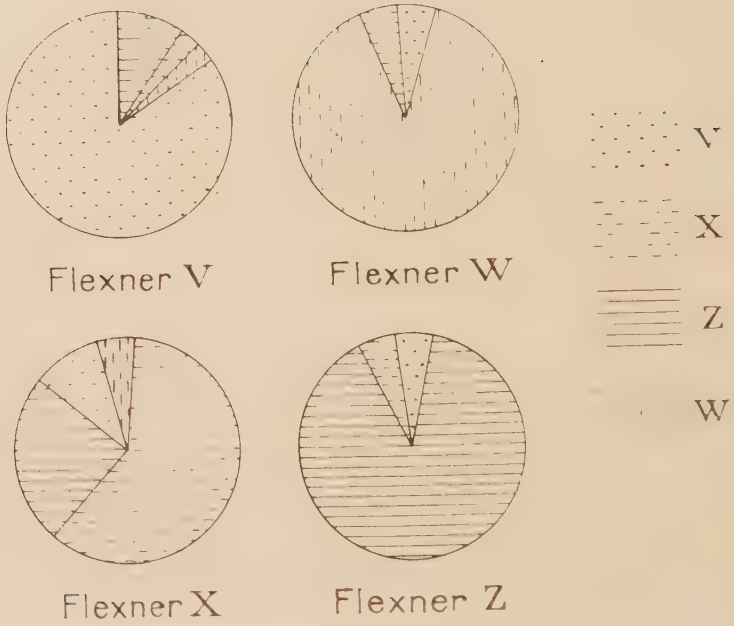


TABLEAU IV. — Diagramme représentant les variations dans la structure antigénique du *Bact. Flexneri* (d'après ANDREWES).

des facteurs V, W, Z. Elle est seulement agglutinée par son propre anti-sérum. Mais il peut arriver que son anti-sérum agglutine les races V, W, et plus rarement Z (Tableau IV).

Les agglutinines qui correspondent à chacune de ces quatre races sont absorbées seulement en partie par les autres.

ANDREWES et INMAN ont distingué encore deux sous-races : race VZ et race WX. Elles contiendraient à peu près en quantité identique les deux facteurs, et ce fait leur accorderait une spécificité nouvelle.

Enfin, pour les mêmes auteurs, il existerait une race, qu'ils ont appelée Y, caractérisée par ce fait qu'elle contient en proportions sensiblement égales les facteurs V, W et Z, et en quantité plus faible, le facteur X. Elle correspondrait à la souche originale Y isolée en 1903 par HISS et RUSSEL. Elle donnerait naissance à un anti-sérum dont le pouvoir agglutinant serait étendu.

La constitution antigénique du bacille de Flexner a été très étudiée depuis les recherches d'ANDREWES et d'INMAN. Citons en exemple, les travaux de LENTZ et de PRIGGE (1931), d'AOKI (1921-1923), de SARTORIUS et REPLOH (1931-1932), de CLAUBERG (1932), de KEMPER (1933). Tous ces travaux n'ont apporté aucun élément vraiment nouveau.

Elle a été envisagée de nouveau, et tout récemment, par BOYD (1932, 1936, 1938) qui a publié les conclusions suivantes :

a) Il existerait au moins 7 facteurs différents dans les formes « *Smooth* » du bacille de Flexner qui individualiseraient ainsi 7 races distinctes.

b) Les formes S. posséderaient toujours un facteur antigénique Y — *facteur groupe spécifique* — et, joints à celui-ci, un ou plusieurs autres facteurs antigéniques — *facteur type spécifique* — dont ceux d'ANDREWES et d'INMAN, V. W. X. Z. Ainsi seraient constituées les 7 races bacillaires distinctes.

c) Dans certains cas, les *facteurs type spécifique* pourraient disparaître et la forme S. du bacille ne renfermerait plus que le facteur Y. (c'est alors qu'on obtiendrait la race Y. d'ANDREWES et INMAN).

d) Le passage de la forme « *smooth* » à la forme « *rough* » se produirait par perte de ce dernier facteur Y. (Tableau V.)

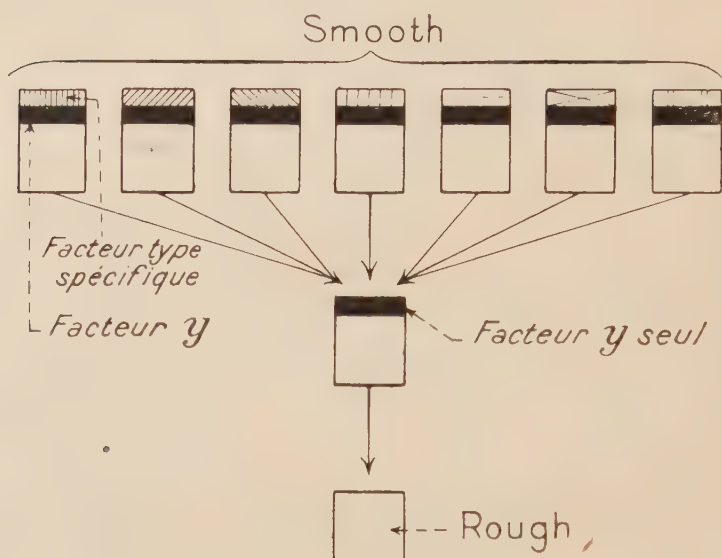


TABLEAU V. — Tableau des hypothèses de BOYD.

Dégradation antigénique progressive.

(La race Y dérive de toutes les autres races. La forme « *Rough* » dérive de la forme « *Smooth* » par perte du facteur Y.)

II. — Le bacille de Sonne est homogène du point de vue antigénique (KERRIN 1928, NELSON 1930, KOSER 1930). Si JOHNSTON et BROWN (1930) ont décrit deux races sérologiquement distinctes, c'est sans doute parce qu'ils ont étudié les deux variantes S. et R.

III. — Le Bact. Dispar. est hétérogène du point de vue antigénique (FORSYTH 1933, WATANABE 1935). Certains sérums de FLEXNER peuvent l'agglutiner (WELCH et MICKLE, 1932).

IV. — Le Bact. Aikalescens et le Bacille de Newcastle ont une structure antigénique distincte.

Part. II. — Les antigènes somatiques des bacilles dysentériques

Depuis 1919 ont été acquises diverses notions ayant trait à l'ensemble des *antigènes microbiens*. La seconde part de ce chapitre consiste à les présenter sommairement et à montrer comment leur connaissance éclaire l'étude des bacilles de la dysenterie envisagés du point de vue antigénique.

Demandons-nous, en premier lieu, ce qu'est *un antigène microbien*.

L'estimant excellente, nous voulons reproduire ici, « *in extenso* » cette définition de A. BOIVIN :

« *Les antigènes des bactéries sont des composants des corps microbiens (antigènes somatiques) ou des cils (antigènes flagellaires), qui ont le pouvoir d'engendrer, chez les animaux, des anticorps capables d'agglutiner spécifiquement les bactéries correspondantes, et capables — du moins certains d'entre eux — de protéger spécifiquement les animaux contre l'infection par ces bactéries.* »

a) *Antigènes somatiques* — thermostables — et *Antigènes flagellaires* — thermolabiles — se rencontrent en même temps dans de nombreuses bactéries mobiles. Leur existence fut d'abord démontrée dans les formes *mobiles* des *Salmonella* et des *proteus* (SMITH et REAGH, BEYER et REAGH, WEIL et FELIX). Ils déterminent les uns et les autres, chez l'animal, la production d'agglutinines, qui, totalement différentes entre elles, correspondent exactement aux antigènes qui leur ont donné naissance. Les formes *immobiles* des *Salmonella*, des *proteus*, etc., renferment uniquement des antigènes somatiques : elles ne produisent donc qu'un seul type d'agglutinines.

Les antigènes somatiques sont de beaucoup les plus intéressants parce que les phénomènes de virulence et le pouvoir vaccinant leur paraissent liés. On les obtient aisément chez les bactéries immobiles ; pour les obtenir à l'état pur, chez les bactéries mobiles, il suffit de priver celles-ci de leurs antigènes flagellaires par chauffage à 100°, ou par traitement à l'alcool. WEIL et FELIX ont appelé l'antigène flagellaire : Antigène H., et l'antigène somatique : Antigène O.

Les bacilles dysentériques — immobiles — sont dépourvus d'antigènes flagellaires ; ils sont uniquement porteurs d'*antigènes somatiques* caractérisés par leur thermostabilité. Ces antigènes déterminent, par leur présence chez un animal, l'apparition des anticorps correspondants.

b) On sait depuis ARKWRIGHT que des bactéries mises en culture peuvent revêtir deux formes : F. « *Smooth* » et F. « *Rough* ». Les premières donnent sur gélose des colonies lisses (= *Smooth*), en bouillon un trouble homogène, et elles ne s'agglutinent pas spontanément dans l'eau physiologique. Les autres sont caractérisées par des colonies rugueuses (= *Rough*), une culture en dépôt sur bouillon et elles s'agglutinent spontanément dans l'eau physiologique (1).

Or, formes « *rough* » et formes « *smooth* » diffèrent encore du point de vue antigénique (White). Toutes les formes « *rough* » d'une espèce bactérienne ont un antigène somatique commun ; en revanche, dans la même espèce, les formes « *smooth* » de chaque groupe possèdent le plus souvent un antigène somatique particulier auquel la bactérie doit sa spécificité. Dans certains cas, cette spécificité peut reposer dans le corps bactérien, sur plusieurs « facteurs antigéniques » distincts. Il en est ainsi, par exemple, dans le groupe des *Salmonella*, pour les divers paratyphiques, les bacilles d'Aertrycke, de Gartner, etc. (WHITE, KAUFFMANN). Aujourd'hui, est seule-

(1) On peut observer le passage d'une forme S à une forme R. Le contraire est plus rare

ment appelé antigène O l'antigène somatique des formes « *smooth* » (1).

L'étude des bacilles dysentériques apporte des constatations du même ordre ; ils produisent, en culture, des formes « *Smooth* » et des formes « *Rough* ». Les colonies « *Smooth* » des principaux bacilles sont pourvues d'un antigène somatique propre (2). Dans l'antigène O du bacille de Flexner il est possible de distinguer plusieurs facteurs antigéniques particuliers : ils correspondent aux formes V, W, X. et Z. etc. (BOYD) de ce germe sur lesquelles nous avons précédemment insisté.

c) Les souches « *smooth* » sont en général beaucoup plus virulentes que les souches « *rough* » correspondantes (GRIFFITH, ARKWRIGHT), et leur virulence paraît être due à la présence dans les bactéries de l'antigène O.

On parvient à immuniser des animaux avec cet antigène ; les anticorps O, spécifiques, qui apparaissent alors sont doués de propriétés anti-infectieuses très supérieures à celles des anticorps secondaires, « *in vivo* », à l'injection de l'antigène somatique des formes R. ou de l'antigène flagellaire de la même bactérie. Pourtant, il est juste de remarquer que l'anticorps H doit jouer, dans certains cas, un rôle qui n'est pas négligeable. « La spécificité qui se manifeste aussi bien dans le pouvoir vaccinant des variantes « *smooth* » que dans l'action anti-infectieuse des anticorps O est absolument calquée sur celle que révèlent les réactions d'agglutination des mêmes variantes « *smooth* » sous l'action des anticorps O » (A. BOIVIN).

(1) Un usage suivi de plus en plus fréquemment, fait entendre par *F. Smooth* une forme qui porte l'antigène O, et par *F. « Rough »* une forme qui en est dépourvue. Cette classification n'attache plus d'importance à l'aspect lisse ou rugueux des colonies. En effet, il peut arriver qu'une colonie rugueuse contienne de l'antigène O et une colonie lisse peut n'en pas contenir. Toutefois, en pratique, ceci n'est pas fréquent.

Quant à nous, pour préciser notre point de vue, lorsqu'à l'avenir, dans ce travail, nous parlerons de forme S., nous aurons en l'esprit une culture porteur d'antigène O.

(2) Existe-t-il un antigène somatique commun à toutes les colonies « *Rough* » ? On ne le sait pas encore.

L'examen des bacilles de la dysenterie apporte une occasion de vérifier l'exactitude des données précédentes. Les souches dysentériques S. sont beaucoup plus virulentes que les souches R. correspondantes. Les bactéries tuées, porteurs de l'antigène O, vaccinent incomparablement mieux que les variantes « *rough* » correspondantes.

d) L'antigène O complet d'une bactérie paraît résulter de l'union d'un polysaccharide et d'un autre élément de nature variable : albumine, nucléo-albumine (AVERY et HEIDELBERGER) polynucléotide (DUBOS), substances lipidiques, (BORVIN), etc...

Le polysaccharide lui confère sa spécificité, mais il n'est pas antigénique (1) par lui-même : c'est simplement un *haptène* (LANDSTEINER). Les sérums antibactériens — porteurs d'anticorps O correspondants — le précipitent spécifiquement : spécificité comparable à celle mise en évidence par les réactions d'agglutination somatique des bactéries (HEIDELBERGER et AVERY, ZINSSER et PARKER).

Le second élément de l'antigène O lui donne son pouvoir antigénique. Il n'a jamais pu être isolé, à l'état intact, des bactéries à Gram +.

La présence d'un polysaccharide spécifique a été démontrée dans l'antigène O des germes dysentériques. L'autre élément de cet antigène est également connu : c'est une substance lipidique.

A. BORVIN et ses élèves, puis d'autres auteurs, sont en effet parvenus à prouver que l'antigène somatique O des bacilles de Shiga, de Flexner, de Schmitz et de Sonne est une endotoxine que nous allons maintenant étudier.

(1) Dans certains cas, le polysaccharide pourrait se montrer très légèrement antigénique.

CHAPITRE III

LES ANTIGENES GLUCIDO-LIPIDIQUES DES BACILLES DE LA DYSENTERIE

Au cours de leurs recherches sur le bacille de Shiga, un certain nombre d'auteurs, parmi lesquels DOERR, mais surtout, en 1920, OLITSKY et KLIGLER avaient affirmé qu'il était nécessaire de distinguer dans ce bacille deux toxines différentes, qui étaient, l'une, une *endotoxine*, thermostable et entérotope, et la seconde, une *exotoxine* thermolabile et neurotope. En général, ces conclusions n'avaient pas été admises, et pour la majorité des immunologistes (OKELL et BLAKE, WAALER, etc.), il existait seulement « une » toxine Shiga. Celle-ci pouvait être obtenue dans les filtrats des cultures sur bouillon et dans les filtrats des autolysats de corps bactériens ; elle produisait chez l'animal à la fois de la diarrhée et des paralysies.

En fait, il est aujourd'hui démontré que ce sont OLITSKY et KLIGLER qui voyaient juste. En effet, appliquant, il y a deux années, au bacille de Shiga, sa méthode personnelle à l'acide trichloracétique, A. BOIVIN établissait que ce bacille avait le pouvoir d'élaborer deux toxines distinctes, et comme l'avaient affirmé les auteurs américains, une *endotoxine* et une *exotoxine*. Il montrait, en outre, que les autres agents des dysenteries bacillaires renfermaient aussi une endotoxine, et que ces endotoxines et cette exotoxine déterminaient chez l'animal et particulièrement chez la souris, des symptômes très différents. Les recherches de A. BOIVIN, dans ce domaine, ont été confirmées par HAAS, MORGAN, CHECCACCI, ISTRATI et PRIGGE.

Nous étudierons l'exotoxine du bacille de Shiga dans le chapitre suivant. Celui-ci sera seulement consacré à l'examen des endotoxines dysentériques. Ces endotoxines font partie du groupe des *antigènes glucido-lipidiques*, et elles ont les principales propriétés de ces antigènes. Pour cette raison, nous croyons utile de définir tout d'abord ceux-ci.

Les antigènes glucido-lipidiques

A.— HISTORIQUE.— Leur découverte est toute récente, puisqu'elle remonte seulement à 1933. Elle fut alors effectuée, presque à la même date, par A. BOIVIN, L. MESROBEANU et I. MESROBEANU, à Bucarest, puis à Londres par RAISTRICK et TOPLEY. On peut extraire ces antigènes de nombreuses bactéries, mais uniquement des bactéries qui sont *Gram —*, comme les *Salmonella*, les *colibacilles*, les *proteus*, les *pneumobacilles*, les *méningocoques*... Comme nous le verrons dans un instant, ils se retrouvent aussi chez les agents de la dysenterie. Jusqu'à présent, aucune tentative ne fut couronnée de succès, qui tentait d'isoler dans les germes à *Gram +* un antigène glucido-lipidique. D'où cette remarque juste de A. BOIVIN : « La vieille classification, toute empirique, des bactéries en germes à *Gram +*, et en germes à *Gram —*, apparaît donc comme ayant une importante signification quant à la constitution antigénique des microbes ».

B. — PRÉPARATION. — Pour extraire des bactéries qui le portent un antigène glucido-lipidique, nous avons aujourd'hui à notre disposition trois méthodes : celle de BOIVIN et de ses élèves à l'acide trichloracétique (1933), celle de RAISTRICK et de TOPLEY à la trypsine (1934) et celle de MORGAN au diéthylène-glycol (1937). Les grandes lignes de ces trois méthodes sont les suivantes : « On s'efforce tout d'abord de séparer l'antigène glucido-lipidique d'avec les protéines des corps bactériens. Pour cela, ces protéines sont insolubilisées par l'acide trichloracétique ou le diéthylène-glycol, ou bien, elles sont détruites par la trypsine. Quant à l'antigène, il passe en solution, et on le purifie en ayant recours à la dialyse et à des précipitations fractionnées par l'alcool ou par l'acétone.

L'antigène glucido-lipidique représente souvent autour de 10 % du poids sec d'une bactérie » (A. BOIVIN).

C. — CONSTITUTION CHIMIQUE. — Les antigènes glucido-lipidiques sont des substances solides, voisines de la pureté chimique, insolubles dans l'acétone, l'alcool, l'éther, etc. Leurs solutions aqueuses sont opalescentes. Corps d'un type tout nouveau en biochimie, non dialysables, et sur lesquels les diastases protéolytiques n'ont pas d'action, ils résultent essentiellement « de l'union d'un polysaccharide avec des acides gras et aussi avec de l'acide acétique et avec de l'acide phosphorique. Le polysaccharide est formé par la combinaison de sucres ordinaires avec des sucres aminés et, au moins dans certains cas, avec des acides uroniques » (A. BOIVIN).

Fraction glucidique et fraction lipidique se séparent dans la molécule chauffée au contact d'acide acétique dilué.

En solution neutre, ces antigènes résistent à une température de 100° pendant une heure ; ils sont donc thermostables. Toutefois, leur pouvoir antigénique est altéré à 120° et détruit par un chauffage en milieu nettement acide.

D. — PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES. — En général, l'antigène glucido-lipidique d'une bactérie se rencontre seulement dans les cultures « *smooth* » de cette bactérie. Le plus souvent, les formes « *rough* », du même germe en sont dépourvues ; mais cette règle comporte des exceptions (BOIVIN et MESROBEANU).

Il constitue à la fois l'antigène O complet et l'endotoxine de la bactérie.

a) Cet *antigène O complet* est rendu spécifique par la fraction polysaccharidique de sa molécule ; mais ce polysaccharide n'est pas antigénique par lui-même : il représente seulement un haptène.

L'antigène O — bien que n'étant pas une protéine — provoque chez l'animal qui le reçoit l'apparition d'un anticorps qui est actif (BOIVIN et ses coll. ; RAISTRICK et TOPLEY).

« La spécificité qui se manifeste dans les réactions de précipitation des antigènes glucido-lipidiques est exactement cal-

quée sur celle que révèle l'agglutination somatique des bactéries d'où proviennent ces antigènes » (A. BOIVIN).

Les anticorps O agglutinent les bactéries correspondantes, qu'elles soient vivantes, ou qu'elles aient été tuées soit par chauffage à 100°, soit par traitement à l'alcool.

Il est possible d'immuniser des souris des lapins et des chevaux avec l'antigène O, et l'immunité anti-infectieuse, spécifique, qui se développe est marquée : l'animal vacciné, en effet, peut supporter des centaines de doses mortelles de la bactérie correspondante.

b) Un *antigène glucido-lipidique* est toxique (BOIVIN et coll., RAISTRICK et TOPLEY). C'est l'endotoxine qui, dans les corps bactériens tués, et dans les autolysats, est nocive. Les polysaccharides de l'antigène, seuls, ne sont pas toxiques.

L'endotoxine détermine, *in vivo*, des symptômes qui sont de nature et de gravité à peu près identiques pour tous les antigènes glucido-lipidiques actuellement connus (et même pour les antigènes isolés dans des bactéries non pathogènes comme le *micrococcus prodigosus*, et le *B. Tumefaciens*). A l'unité de poids d'animal, le lapin lui est plus sensible que la souris. Il se produit de la diarrhée, des troubles graves de la régulation glycémique (DELAFIELD) et l'animal meurt en général en moins de deux jours. L'autopsie met en évidence une congestion nette des viscères abdominaux et plus particulièrement de l'intestin.

L'antigène glucido-lipidique du bacille de Shiga

a) PRÉPARATION. — « Par la technique à l'acide trichloracétique, on peut extraire des corps bactériens du type Shiga « *smooth* » un complexe glucido-lipidique qui représente l'antigène somatique O complet de la bactérie, et qui est toxique... Il répond certainement à l'endotoxine d'OLITSKY et KLIGLER » (A. BOIVIN).

Cet antigène glucido-lipidique peut également être retiré des filtrats (Bougie L3) de cultures en bouillon de bacilles de Shiga « *smooth* », dont le pH est de 8, et qui ont été laissés

pendant une ou deux semaines à l'étuve à 37°. Il suffit pour cela de précipiter, dans le filtrat, l'exotoxine dysentérique par de l'acide trichloracétique et d'extraire l'antigène de ce filtrat par dialyse, puis par précipitation fractionnée à l'aide d'alcool ou d'acétone. L'antigène ainsi récupéré — d'ailleurs en petite quantité — possède toutes ses propriétés chimiques et biologiques habituelles. Il provient sans aucun doute des corps bactériens, dont l'autolyse a été favorisée par le pH alcalin du bouillon. Cette autolyse n'étant plus aussi marquée avec un pH de 7,2, la libération d'endotoxine, comme celle de l'exotoxine d'ailleurs, est nettement moins abondante.

b) PROPRIÉTÉS. — L'antigène glucido-lipidique du Shiga, obtenu dans les conditions que nous venons de brièvement fixer, est thermostable : sa toxicité est en effet sensiblement la même avant et après chauffage à 100°. 1/10^e de mgr. de l'antigène, injecté dans le péritoine ou dans la veine, tue la souris en moins de 48 heures, en déterminant une entérite aiguë ; jamais, il n'entraîne de paralysies.

La toxicité des bactéries totales s'explique en grande partie par la présence dans les corps bactériens du complexe glucido-lipidique. Pourtant, si l'on chauffe ceux-ci, pendant 3 heures à 100°, dans un milieu rendu légèrement acide, en dépit du clivage du complexe glucido-lipidique en polysaccharide spécifique et en acides gras, leur toxicité n'est pas totalement supprimée. Mais elle disparaît complètement après digestion trypsique poursuivie pendant une semaine à 37°, en présence de toluène. C'est pourquoi A. BOIVIN, dont les conclusions ont été confirmées, admet que, dans le bacille de Shiga, « une protéine toxique, thermostable (constituant accessoire, non acido-soluble de l'endotoxine thermostable), vient s'ajouter au complexe glucido-lipidique (constituant principal, acido-soluble de l'endotoxine thermostable) ».

Cette protéine — encore très mal connue — se retrouve à la fois dans les formes « *smooth* » et « *rough* » du bacille de Shiga ; au contraire, l'antigène glucido-lipidique n'existe que dans les formes « *smooth* » de ce bacille. Les formes « *rough* »

en sont dépourvues ; toutefois, cette règle, bien que valable dans la plupart des cas, peut offrir quelques exceptions. HAAS, en effet, a découvert une souche (S. AOKI) qui, bien que donnant des colonies parfaitement lisses, n'élabore pas d'endotoxine, et une autre (Souche S. R. S.), qui, inversement, produit de l'endotoxine, en dépit de ses colonies très rugueuses. Dans les mêmes conditions de culture, les deux formes S. et R. produisent à peu près la même quantité d'exotoxine.

En renforçant le pouvoir infectieux des bacilles de Shiga par la muçine, A. BOIVIN et L. MESROBEANU ont constaté que la virulence des bacilles porteurs d'antigène glucido-lipidique est nettement plus forte que celle des bacilles dépourvus du même antigène. — Ceci est exact pour tous les germes pourvus d'antigène glucido-lipidique.

L'antigène O peut servir à immuniser des animaux (par voie intrapéritonéale) contre le bacille de Shiga. L'immunité, qui s'établit alors, à la fois anti-infectieuse et anti-endotoxique, est solide. Cet antigène inhibe le pouvoir bactéricide du sang défibriné ou du sérum frais de lapin pour le bacille de Shiga S. (THIBAULT). Les variantes R. de ce bacille résistent à l'action bactéricide du sérum de façon sensiblement égale à celle des souches S. (THIBAULT).

« *In vitro* », l'anticorps O Shiga est précipité par son anti-sérum.

L'antigène glucido-lipidique du bacille de Flexner

a) PRÉPARATION. — Elle est identique à celle de l'antigène glucido-lipidique du Shiga, mais étant donné que le bacille de Flexner ne produit pas d'exotoxine vraie, l'obtention de son endotoxine est, dans certains cas, facilitée.

b) PROPRIÉTÉS. — Seules, les formes S. de ce bacille renferment l'antigène O, antigène distinct de celui du bacille de Shiga. Les formes R. en sont dépourvues. Cet antigène — thermostable — provoque chez l'animal des lésions intestinales en tous points comparables à celles déterminées par l'an-

ligène Shiga. (Ceci explique peut-être la communauté d'aspect présentée par les syndromes dysentériques qui ont pour facteur les bacilles de Shiga et de Flexner. La différence qui se manifeste dans leur gravité tient probablement à une autre cause que nous étudierons plus loin).

Le complexe glucido-lipidique des souches S. de Flexner provoque, en injection chez l'animal, l'apparition de précipitines et d'agglutinines spécifiques. Il peut donc servir comme vaccin. Le rôle antitoxique et antibactérien des anticorps qui se forment au cours de cette immunisation a déjà été démontré.

L'antigène glucido-lipidique du bacille de Sonne

HAAS, travaillant à Marburg dans le laboratoire du Professeur Hans SCHMIDT, a étudié l'endotoxine produite par des souches lisses de ce bacille. Elle tuait les cobayes et les souris blanches en montrant un puissant tropisme pour l'intestin.

Ce poison est neutralisable par l'anti-sérum.

Les souches « *smooth* » du bacille sont apparues à cet auteur plus virulentes que les souches « *rough* ».

L'antigène glucido-lipidique du bacille de Schmitz

Il a déjà pu être isolé par la méthode de A. BOIVIN dans 12 souches de ce bacille (HAAS). C'est un antigène puissant, neutralisable « *in vitro* » par son anti-sérum. Au cours de ses recherches, HAAS a remarqué que l'endotoxine d'une des souches qu'il étudiait était sérologiquement différente des autres. Elle rappelait, au contraire, par certains points, l'endotoxine de Flexner. Un tel fait, s'il est confirmé, permettrait de supposer l'existence, dans le groupe Schmitz, de races sérologiquement distinctes. Un nouveau problème se trouverait, dès lors, posé.



CHAPITRE IV

LA TOXIGENESE DU BACILLE DE SHIGA

On sait depuis longtemps que, seul de tous les agents des dysenteries bacillaires, le bacille de Shiga est nettement toxigène (1). Mais sur la nature de la toxine qu'il élabore, il n'avait pas été possible, jusqu'à ces toutes dernières années, de réaliser un accord.

Les travaux récents de A. BOIVIN et de ses collaborateurs ont éclairci cette question, en permettant de distinguer sans conteste dans le bacille de Shiga, à côté de l'antigène O, une exotoxine.

Ce chapitre est consacré à l'étude de celle-ci, et tout d'abord nous tenons à tracer son histoire. A vrai dire, ce n'est pas exactement son histoire, mais plutôt celle du poison étiqueté pendant longtemps « Toxine du Shiga », et qui était en réalité un mélange d'endo et d'exotoxine dysentériques. Intéressante, elle est également instructive parce qu'elle rappelle les diverses tentatives faites dans le but de prouver ou de combattre le principe de la dualité de cette toxine.

Histoire de la « toxine » du bacille de Shiga

I. — En 1903, CONRADI prépare un autolysat de bacilles dysentériques — probablement de bacilles Shiga — et découvre qu'il est toxique pour les lapins et les cobayes. Il produisait, chez ceux-là, de la diarrhée, de l'amaigrissement, une para-

(1) Quelques races de *Flexner* peuvent lyser les globules rouges (DUNGEON, 1919), donc élaborer une hémolysine; ce phénomène, toutefois, est loin d'être constant.

lysie des pattes, et la mort survenait rapidement. Les autres animaux, après l'avoir reçu, maigrissaient, et accusaient une chute rapide de la température. Leur autopsie mettait en évidence un intestin frappé de congestion, avec, dans ses couches séreuse et muqueuse, de petites hémorragies et des foyers inflammatoires. Lorsque les lapins avaient été injectés avec une dose plus faible du poison, ils survivaient 4 à 6 jours. *Post-mortem*, la muqueuse du dernier tiers du côlon était gonflée, rouge noir, et portait, ça et là, des ulcérations. La même année, NEISSER et SHIGA confirmaient les résultats de CONRADI, et constataient, en outre, que cette substance toxique pouvait être précipitée par l'alcool et l'éther, et détruite dans sa majeure partie par un chauffage à 75° C.

2. — En 1904, en Angleterre, TODD démontrait l'existence dans les cultures du bacille de Shiga, âgées de 4 à 6 semaines, d'un poison, qui, très toxique pour les lapins et les chevaux, semblait l'être beaucoup moins pour les cobayes, les rats et les souris. Les recherches de DOPFER, celles de KRAUS et de DOERR étaient publiées environ le même temps.

DOPFER s'attachait surtout à analyser les lésions provoquées chez l'animal par le bacille de Shiga et sa toxine soluble. Il remarquait que la toxine, seule, est capable de produire chez le lapin des symptômes analogues à ceux qu'y déterminent les bacilles eux-mêmes. Il voyait dans l'élaboration du poison, non une sécrétion, mais une excrétion bacillaire.

Selon KRAUS et DOERR, le bacille de Shiga devait produire deux toxines : a) l'une, soluble, se trouvait dans les cultures en bouillon âgées de 8 à 10 jours, et dans le filtrat des suspensions en eau physiologique des cultures sur gélose de 24 heures. Elle tuait le lapin, mais non le cobaye, et ces deux animaux réagissaient contre elle en élaborant une antitoxine spécifique ; b) l'autre, insoluble, restait attachée aux corps bactériens et entraînait, à la fois, la mort des lapins et des cobayes (1) ; DOERR notait enfin que ces poisons, chauffés, per-

(1) Il est curieux de remarquer qu'en 1922, dans un rapport qu'il fit sur la standardisation du sérum antidysentérique, DOERR semble revenir

daient plus rapidement leur influence sur le système nerveux que sur l'intestin des animaux en expérience.

En 1906, FLEXNER et SWEET obtiennent, à leur tour, une toxine dysentérique Shiga, et produisent, avec cette toxine, chez des lapins, de la diarrhée, des paralysies, des convulsions, tous symptômes souvent mortels. A l'autopsie, pouvaient être constatés de petites hémorragies dans la matière cérébrale, et dans la substance grise de la moelle des foyers de ramollissement. De plus, la séreuse intestinale apparaissait congestionnée, la muqueuse jaune blanchâtre, plissée, recouverte par places, par un enduit pseudo-membraneux, et piquetée de points hémorragiques. Le cæcum et l'appendice étaient épaissis par l'œdème, les glandes mésentériques gonflées et rouges. — La toxine dysentérique, écrivaient encore FLEXNER et SWEET, est détruite par un chauffage d'une heure à 81° C.

PFEIFFER, UNGERMANN et BESSAU s'attachent, en 1911, à l'étude des poisons élaborés par les bacilles de Shiga. Ils font ainsi les remarques suivantes : Ces poisons déterminent chez le lapin deux formes d'intoxication, une forme « parétique » et une forme « cachectisante ». Celle-là est due à une toxine véritable, neutralisable par l'anti-sérum, en vertu de la loi des multiples. L'autre est déterminée par une endotoxine sur laquelle le sérum n'a pratiquement pas d'effet. La toxine paralysante semble être une neurotoxine, la seconde, qui est la plus redoutable, est une toxine intestinale tout à fait différente des poisons diphtérique et tétanique, et elle a son siège dans les corps bacillaires eux-mêmes.

3. — OLITSKY et KLIGLER abordent la même question en 1920, et leur travail apparaît aujourd'hui remarquablement exact. Il exposait les notions suivantes : Les paralysies dysentériques d'ordre expérimental sont provoquées par une véritable exotoxine, et les symptômes intestinaux du même ordre

sur ces conclusions, dont il est pourtant l'auteur et qui, entre temps, avaient pu être confirmées; il met alors, en doute, l'existence, dans le bacille de Shiga, de deux toxines distinctes.

par une endotoxine. Le bacille de Shiga élabore donc deux poisons dont l'existence peut être ainsi démontrée.

a) Des bouillons de culture de ce bacille, additionnés de blanc d'œuf, peuvent présenter des propriétés différentes : les jeunes cultures, lorsqu'elles sont injectées, produisent seulement des symptômes nerveux, et les cultures âgées, surtout des symptômes intestinaux.

b) Une température de 75° pendant une heure ne détruit que l'exotoxine ; l'endotoxine demeure intacte jusqu'à 90°.

c) Le sérum antidysentérique, antiexotoxique, agit seulement sur l'exotoxine ; il reste sans pouvoir sur l'endotoxine que peut seul neutraliser un sérum antiendotoxique.

Les conclusions d'OLITSKY et KLIGLER, lors de leur parution, furent âprement discutées, et en général, elles ne devaient pas être admises. Dans notre pays, DOPTER, DUMAS et COMBIESCO ne pouvaient les confirmer : avec des toxines jeunes, vieilles, différemment traitées, ils observaient presque toujours l'association des symptômes intestinaux et paralytiques. En Allemagne, KOLLE parvenait à des résultats semblables à ceux des auteurs français. De même, MARJAN, GIESZCZYKIEWICZ et LIPINSKI, en Pologne.

4. — Si bien qu'en 1929, l'opinion presque générale, quant à la toxine du Shiga, semblait être celle qu'exposait PRAUSNITZ dans les termes suivants : « La toxine dysentérique a une composition essentiellement homogène ». Cette assertion, l'auteur la faisait reposer sur les points suivants. Les observations d'OLITSKY et KLIGLER n'ont jamais pu être confirmées ; des toxines préparées par des procédés en tous points différents sont en fait semblables ; toutes ces toxines exercent une action parallèle sur les lapins et les souris ; le titrage des sérums immuns préparés avec elles donne des résultats analogues, etc...

En 1936, TOPLEY et WILSON, jetant une vue d'ensemble sur la question, écrivaient ces lignes à propos du poison du Shiga. Le bacille de Shiga donne naissance à une toxine soluble qui se rencontre dans les cultures en bouillon âgées d'une semaine,

dans les autolysats filtrés des cultures sur gélose de 24 heures, et dans les corps bactériens secs. Cette toxine est détruite à 75°-80° C. maintenus pendant une heure. A la dose d'environ 0,02 mill. de corps bactériens secs, elle est fatale pour la souris par voie intra-veineuse. Elle est également fatale pour le lapin chez lequel elle détermine une paralysie des pattes, de la diarrhée, et de l'amaigrissement. Elle a beaucoup moins d'action sur le cobaye. On peut la précipiter en partie d'un filtrat de culture en bouillon âgée de 14 jours par l'addition de 40 % de sulfate d'ammonium solide (BLAKE et OKELL, 1929). Cette toxine donne naissance à une antitoxine spécifique, et elle est neutralisée par celle-ci, l'union de la toxine et de l'antitoxine se produisant selon la loi des proportions multiples.

Finalement, TOPLEY et WILSON admettaient que le poison produit par le bacille de Shiga doit être considéré comme une endotoxine, endotoxine qui se forme dans les corps microbiens, et ne peut en être libérée que lors des processus d'autolyse. Elle explique la toxicité des bacilles tués. La seule différence qu'elle montre avec les autres endotoxines réside en son pouvoir de donner naissance « *in vivo* » à un puissant anticorps.

5. — Les travaux de A. BOIVIN et de ses élèves (1937) devaient aider à résoudre la question de la toxigénèse du Shiga. Ce bacille élabore réellement deux toxines (1) : une endotoxine que nous avons déjà étudiée, une exotoxine dont nous allons maintenant fixer la préparation et les propriétés.

L'exotoxine du bacille de Shiga

Telle que A. BOIVIN et L. MESROBEANU ont pu l'isoler en 1937, elle répond sans nul doute au principe toxique neurotrophe d'OLITSKY et KLIGLER.

(1) BOIVIN et ses collaborateurs pouvaient démontrer ce fait en les séparant par voie chimique, ce que n'avaient pas réussi à faire OLITSKY et KLIGLER.

PRÉPARATION.

a) *On peut l'obtenir dans des bouillons de culture en mettant en œuvre cette technique qu'on doit à BOIVIN et à son élève (1). Des bacilles de Shiga « Smooth » sont ensemencés dans du bouillon dont le pH est de 7,8. Ces cultures restent à l'étuve à 37° pendant 10 à 15 jours ; puis elles sont filtrées sur bougie L3. On ajoute alors au filtrat une quantité d'acide trichloracétique telle que le pH final se maintient à 3,5. Un précipité apparaît ; on le dissout dans du sérum physiologique qui contient un peu de carbonate de sodium. La solution obtenue représente l'exotoxine. Ce sont HIRSZFELD et ses collaborateurs qui ont montré qu'une bonne toxine n'apparaît qu'en un milieu de culture nettement alcalin.*

b) *L'exotoxine du bacille de Shiga peut encore être obtenue à partir des corps microbiens eux-mêmes. Sa présence, à l'intérieur des bactéries, avait été suspectée après que furent faites les remarques suivantes. Des bacilles de Shiga « Smooth » soigneusement lavés, puis chauffés à 100°, peuvent tuer la souris en moins de deux jours, ou la laisser en vie ; mais, dans ces conditions, il n'apparaît jamais chez l'animal de symptômes nerveux. Des bactéries Shiga « Smooth » chauffées à 55° ont sur les souris une action également mortelle, si des doses fortes sont utilisées : dans ce cas, même, les souris succombent plus rapidement.*

Mais si l'on emploie des doses faibles de bactéries soumises à cette température de 55°, on constate que les animaux survivent en général 4 à 6 jours, et présentent au bout de 48 heures une paralysie très nette, et de plus en plus grave, du train postérieur. Ce phénomène, comme nous le verrons dans un instant, a pour seul facteur la neurotoxine du Shiga. Comment, dès lors, expliquer son apparition sinon par la présence d'une certaine quantité d'exotoxine dysentérique subsistant dans les corps microbiens tués à 55° ?

(1) Cette technique est, dans son esprit, identique à celle découverte par BOIVIN et ses collaborateurs et qu'utilisent couramment ceux-ci dans la préparation des toxines et anatoxines diphtériques, tétaniques et staphylococciques. *C. R. Acad. des Sciences*, 203, 1936, p. 284. *C. R. Soc. de Biol.*, 124, 1937, p. 25 ; *C. R. Soc. de Biol.*, 127, 1938, p. 651.

De nouvelles expériences ont permis de vérifier cette proposition, et aujourd'hui, il est d'usage courant d'obtenir l'exotoxine du Shiga dans les autolysats de ce bacille. Dans ce but, A. BOIVIN la précipite par l'acide trichloracétique ; voici l'essentiel de sa méthode : « On cultive le bacille de Shiga S. ou R. sur gélose, pendant 20 heures à 37°. On recueille les bactéries ; on les lave très soigneusement par centrifugation ; on les met en suspension dans du sérum physiologique, on ajoute un peu de chloroforme, et on abandonne à l'autolyse pendant 2 jours à 37°. Au bout de ce temps, on centrifuge pour se débarrasser des cadavres bactériens et pour obtenir un liquide clair qu'on acidifie à pH 3,5 par de l'acide trichloracétique. Il se forme un précipité, qu'on recueille par centrifugation et qu'on dissout dans du sérum physiologique rendu très légèrement alcalin par du carbonate de sodium ». Le précipité représente certaines des protéines banales de l'autolysat, et éventuellement l'exotoxine dysentérique. Si l'on est parti d'une culture de Shiga S., l'antigène glucido-lipidique des bacilles reste en solution. D'ailleurs, très fréquemment, il a été altéré par l'autolyse bactérienne, et il s'est produit un clivage entre ses divers constituants ; pour cette raison, il est fréquent de rencontrer, dans la solution, l'haptène polysaccharidique correspondant.

PROPRIÉTÉS.

L'exotoxine dysentérique est uniquement élaborée par le bacille de Shiga et sans distinction par les colonies S. et R. de ce bacille ; mais selon les souches, elle peut être en plus ou moins grande quantité (HAA'S, A. BOIVIN et A. DELAUNAY) (1). Formes S. et R. du Flexner, du Sonne, du Schmitz ne la produisent pas.

Cette toxine, « véritable constituant cellulaire du corps bactérien », ne résiste pas à un chauffage à 100° pendant 30 minutes. La trypsine la détruit : elle semble donc être une protéine ou une substance d'ordre voisin.

(1) Il existe, de même, chez le bacille de Shiga, des variantes très inégalement riches en antigène glucido-lipidique (A. BOIVIN et A. DELAUNAY).

Son pouvoir toxique diminue peu à peu, et plus rapidement, si on la place au contact de toluène : il apparaît alors un précipité en flocons (GIESZCZYKIEWICZ). Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, c'est un poison à action purement neurotrope chez la souris (*neurotoxine*). Introduit par voie intra-veineuse, il fait apparaître chez cet animal une paralysie des membres postérieurs, et il le tue en 3 à 5 jours à la dose de quelques centièmes de cc³ du filtrat. On ignore encore aujourd'hui comment l'homme réagit spécifiquement à cette neurotoxine. Les notions suivantes, seules, sont acquises déjà : *a*) une dysenterie à bacille de Shiga ne se caractérise pas par des paralysies ; *b*) les dysenteries les plus graves sont toujours provoquées par ce bacille. Peut-on expliquer leur sévérité plus grande d'après le rôle nocif de l'exotoxine Shiga ?

En 1926, G. RAMON et ses collaborateurs sont parvenus à détoxifier par le formol la « toxine » du bacille de Shiga. Il est hors de doute aujourd'hui que le poison ainsi traité était la neurotoxine.

La neurotoxine est antigénique, et possède son anti-sérum propre. Elle floccule avec le sérum anti-dysentérique. Le sérum antibactérien Shiga « *Smooth* » ne la précipite pas.

Endotoxine, puisqu'elle est un des constituants de la cellule bactérienne, la neurotoxine dysentérique s'éloigne cependant des antigènes glucido-lipidiques pour s'apparenter aux exotoxines vraies par toutes ses propriétés : constitution chimique, thermolabilité, action toxique, etc.

Nous avons cru intéressant de réunir en un tableau les principaux caractères de ces différents poisons.

	<i>Antigène glucido-lipidique</i>	<i>Neurotoxine du Shiga</i>	<i>Exotoxines typiques</i> (celles du b. diphtérique, du b. tétanique, du staphylocoque, etc.)
NATURE	Non protéique	Protéique	Protéique
ACTION DE LA CHALEUR	Thermostable	Labile	Labile
ACTION TOXIQUE	Identique pour tous les antigènes glucido-lipidiques	Se rapproche de celle des exotoxines : Action nerveuse.	Différente d'une toxine à l'autre : Souvent action nerveuse (diphtérie, tétanos, botulisme. etc.)
NEUTRALISATION DE L'ANTICORPS	Ne se fait pas en proportions multiples	Se fait en proportions multiples	Se fait en proportions multiples
RÉACTION VIS-A-VIS DE L'ANTICORPS « IN VITRO »	Précipitation	Floculation	Floculation
ACTION DU FORMOL	Pas de détoxification	Détoxification	Détoxification
LA TOXINE SE RENCONTRE	En abondance dans les corps bactériens jeunes et en très petites quantités dans les vieux filtrats	En abondance dans les corps bactériens jeunes; en abondance dans les vieux filtrats	En abondance dans les filtrats. Elle est absente dans les corps bactériens



CHAPITRE V

LES LÉSIONS EXPERIMENTALES PROVOQUEES PAR LES BACILLES DE LA DYSENTERIE

Un bacille dysentérique est celui qui provoque chez l'homme l'apparition d'une dysenterie. Cette définition est la seule possible qui puisse en être donnée : elle est valable pour les bacilles de Shiga, de Schmitz, de Flexner, de Newcastle et de Sonne ; elle l'est moins pour le Bact. Alkalescens et le Bact. Dispar, dont le rôle pathogénique reste douteux. Des cas sont indiscutables de contaminations humaines par les bacilles dysentériques, soit accidentelles (cas du Docteur STÖCKER, assistant de KRUSE, à Bonn), soit volontaires (un Indien, condamné à mort, contracta une dysenterie après qu'il eût absorbé, de son plein gré, une culture du bacille de STRONG et MUSGRAVE).

Au laboratoire, il est impossible de reproduire chez l'animal — sauf peut-être chez le singe : DACK et PETRAN, 1934 — un syndrome dysentérique semblable à celui qu'on observe en clinique humaine. Les agents des dysenteries, leurs poisons provoquent seulement chez celui-ci des lésions et des symptômes dont l'ensemble constitue un tableau particulier. C'est ce tableau que nous allons à présent étudier. Nous envisagerons successivement l'action pathogène des bacilles de Shiga et de Flexner, puis celle de l'exotoxine du Shiga.

A. — Lésions expérimentales produites par injection ou ingestion du bacille de Shiga

Les bacilles de Shiga sont pathogènes pour les lapins, les

souris, les chevaux, et à un moindre degré, pour les cobayes et les chiens.

I. — CHEZ LE LAPIN, ils provoquent, au niveau de l'inoculation sous-cutanée, un œdème inflammatoire très marqué ; une poussée de température, qui dure peu, accompagne cet œdème. Au bout de quelques heures, l'animal a une diarrhée muqueuse, abondante et parfois sanglante ; puis surviennent des parésies ou des paralysies du train postérieur et du train antérieur, et la mort a lieu, en moyenne, au bout de 4 à 5 jours.

DOPTER, au début de ce siècle, a décrit avec détails les lésions que met alors en évidence l'autopsie du lapin : « Le gros intestin de l'animal est extrêmement épaissi et œdématié, la surface de la muqueuse est hyperhémie et parsemée de suffusions hémorragiques. A un degré plus avancé, la congestion œdémateuse est intense, et sur la teinte lie de vin que présente la muqueuse, se détachent, principalement au niveau des replis, des taches grisâtres, s'effritant facilement et laissant à nu, une fois soulevées, une surface rouge vif, extrêmement vascularisée. Il est rare qu'on observe des ulcérations provenant de la chute des plaques de nécrose ainsi produites. L'intestin grêle, habituellement sain, ne contient qu'un liquide diarrhéique. *Il est remarquable de voir le contraste frappant entre cette intégrité relative et les lésions cæcales qui débute à la face inférieure de la valvule de Bauhin.* L'estomac est parfois parsemé, au niveau de la muqueuse, d'hémorragies punctiformes, lenticulaires, qui font saillie dans la cavité gastrique. Le foie, la rate, les reins sont indemnes ; les capsules surrénales sont hypertrophiées et très congestionnées ; les ganglions mésentériques sont hyperhémisés et hypertrophiés (1). L'ensemencement du contenu intestinal révèle la présence du bacille injecté ; il reste négatif pour le sang et les autres viscères. Ces constatations prouvent *l'affinité élective avec laquelle les bacilles injectés sous la peau se dirigent*

(1) De même que dans la muqueuse intestinale, des bacilles vivants ont été retrouvés dans les ganglions mésentériques.

vers la muqueuse intestinale. On les rencontre sur toute la hauteur du gros intestin ».

Introduits dans l'organisme par *voie intraveineuse*, les bacilles de Shiga provoquent des paralysies, de l'hypothermie, de la diarrhée, et une mort très rapide. « *Post-mortem* », on peut retrouver ces bacilles, après ensemencements, dans le foie (M. NICOLLE, DEBAINS, LOISEAU), dans l'intestin grêle, et dans la vésicule biliaire (BESREDKA) ; ils n'ont jamais pu être isolés dans la rate, les reins, l'urine et les matières fécales.

KAZARINOW, DOPTER et REPACI ont montré (1909) que l'infection de l'animal, par *voie digestive*, est possible. BESREDKA, également, a pu intoxiquer des lapins en leur faisant absorber soit des bacilles vivants, soit des cultures tuées par la chaleur. Alors, il observa les symptômes suivants : diarrhée, amaigrissement, paralysies, et mort plus ou moins rapide dans l'hypothermie. Le gros intestin apparaissait œdématié, et couvert de suffusions sanguines.

2. — 1/10^e de milligramme d'une culture de 24 heures du bacille de Shiga, si on l'injecte par voies intrapéritonéale ou sous-cutanée, tue la souris en 1 à 4 jours. A l'autopsie, il apparaît que l'intestin est le siège d'une inflammation catarrhale.

3. — Les COBAYES sont moins sensibles aux bacilles de Shiga que les lapins et les souris. Cependant, on peut observer chez eux, avec ces germes, les réactions suivantes : après injection péritonéale : péritonite suppurée (pus grisâtre, filant, visqueux avec bacilles extracellulaires), et mort en 12 à 48 heures. Après injection sous-cutanée, l'animal, en général, survit ; parfois, après avoir présenté quelques lésions intestinales (DUMAS et COMBIESCO). Enfin, l'injection intraveineuse de bacilles de Shiga détermine chez le cobaye des symptômes identiques à ceux obtenus chez le lapin dans les mêmes conditions. (DUMAS et COMBIESCO).

4. — Selon VAILLARD et DOPTER, le CHIEN jeune, ou débilité par un artifice, réagit fortement aux germes de Shiga.

Après injection sous-cutanée, se développe chez cet animal, qui devient triste et maigrit, un œdème local très marqué, hémorragique. Des modifications également apparaissent dans les matières fécales : « Les selles sont tantôt dures, ovillées, striées de sang, tantôt molles, visqueuses, semblables aux crachats rouillés de la pneumonie, tantôt plus fluides et s'étalant en nappes de mucus mélangé de sang ». La mort survient du quatrième au sixième jour dans l'hypothermie (32°-33°). A l'autopsie, « le gros intestin est épaissi, œdémateux ; la muqueuse est boursoufflée tuméfiée, rappelant l'aspect du velours rouge sombre, marbrée d'ecchymoses ; à ces lésions initiales se surajoutent des foyers de nécrose superficielle : plaques jaunâtres, diphtéroïdes, écailleuses, friables, dont la chute amène des ulcérations superficielles, à bords irréguliers. L'épiploon, le mésentère sont œdémateux et congestionnés ; les ganglions mésentériques sont rouges et hypertrophiés. L'intestin grêle est presque indemne ; il en est de même des autres viscères » (DOPTER).

B. — Lésions expérimentales produites par injection de bacilles de Flexner

Ils sont bien moins pathogènes que les bacilles de Shiga. « Pendant que la moitié d'une öhse de culture de Shiga de 24 heures, donnée par voie sous-cutanée, intoxique et tue l'animal en 4 ou 5 jours avec régularité, une dose quatre fois plus importante de bacilles de Flexner est portée sans trouble pour la santé » (DOERR, 1905).

On peut toutefois, avec eux, infecter les animaux suivants : chien, chèvre, âne, cheval, singe, lapin, cobaye et souris.

Par *inoculation sous-cutanée*, les germes de Flexner déterminent seulement l'apparition chez l'animal d'un œdème local plus ou moins prononcé (parfois abcès) qui se résorbe assez vite et guérit. Après *inoculation intra-veineuse*, même à des doses énormes, ils ne provoquent qu'une légère poussée de température ; la mort est exceptionnelle. En revanche, intro-

duit chez le cobaye et la souris, par *voie intra-péritonéale*, les bacilles de Flexner peuvent donner lieu à une « dysenterie » expérimentale très comparable à celle du Shiga : une péritonite, avec pus filant et visqueux se développe ; on retrouve alors l'agent infectieux dans le péritoine, le sang et les viscères.

L'injection aux animaux de vieilles cultures en bouillon de germes de Flexner détermine à peine chez eux un peu d'amaigrissement. Ce germe semble donc être « atoxique ». Seulement, dans certains cas, il serait susceptible d'élaborer une hémolysine (DUDGEON).

C. — Lésions expérimentales provoquées « *in vivo* » par la toxine du bacille de Shiga

Avec des corps bactériens « Shiga » tués par la chaleur ou le chloroforme, on peut obtenir chez l'animal l'ensemble des lésions et des symptômes provoqué par l'injection de corps bactériens vivants. Ce fait, observé par DRIGALSKI et CONRADI, VAILLARD et DOPTER, avait autrefois étonné ces auteurs.

Nous savons aujourd'hui qu'il est aisément explicable : si des corps bactériens altérés gardent leur nocivité, c'est parce qu'ils restent porteurs de leurs composants endotoxique et neurotoxique.

Ces poisons se retrouvent à l'état libre dans les bouillons où se développent les bacilles et dans les autolysats de ceux-ci. Ils forment, par leur ensemble, la toxine du bacille de Shiga. Cette toxine envahit certainement l'organisme des malades atteints de dysenterie-Shiga ; et cette affection apparaît être ainsi au moins autant une intoxication qu'une infection.

Son action « *in vivo* » est parfaitement connue. « Injectée seule dans les veines ou sous la peau du lapin, elle reproduit trait pour trait les symptômes et les lésions qu'on provoque avec les cultures vivantes ; les lésions portent principalement sur le gros intestin et le système nerveux. Sur le gros intestin, on a l'image de la dysenterie humaine. Au niveau du système nerveux, on observe des altérations, plus particulière-

ment au niveau de la moelle. Elles atteignent l'axe gris, sont diffuses ou de préférence localisées ; elles consistent alors en de véritables foyers de ramollissement développés dans les cornes antérieures : lésions nécrotiques, détruisant les éléments cellulaires et les fibres myéliniques. En somme, on observe une véritable poliomyélite dont dépendent les phénomènes paralytiques observés pendant la vie » (DOPFER).

Chez l'animal, la toxine Shiga détermine l'apparition d'une hyperleucocytose sanguine, et dans le foie, le poumon, le cœur et la rate, des foyers de polynucléaires.

DUMAS et COMBIESCO sont parvenus à reproduire chez un lapin des symptômes nettement « dysentériques », en lui faisant absorber, quatre jours de suite, 10 cc. de toxine dysentérique.

D'autres auteurs, s'attachant également à l'étude de cette toxine, ont pu faire encore des remarques intéressantes dont voici les plus judicieuses :

DOERR : Un filtrat de culture, s'il est toxique pour un lapin, l'est aussi pour la souris et vice-versa. Un même filtrat ne détermine pas toujours, à une dose identique, dans le même groupe d'animaux, les mêmes symptômes : un animal aura surtout des signes intestinaux, un autre des signes nerveux, un troisième enfin supportera parfaitement le poison. En outre, le même symptôme peut apparaître plus ou moins tardivement, et plus ou moins nettement. Ces faits, qui ont été vérifiés par HIRZSFELD et d'autres expérimentateurs, ne sont pas encore parfaitement explicables.

La dose toxique la plus forte est la plus dangereuse. (L'exactitude de cette remarque, évidente à première vue, a cependant été contestée par Hans SACHS).

HIRZSFELD : Cet auteur a fait une bonne description des paralysies dysentériques provoquées par la toxine : « Les animaux étaient couchés d'une façon caractéristique sur la poitrine, sans se soutenir sur les membres antérieurs, ou étaient étendus légèrement sur le côté, avec une extension des membres postérieurs ».

En faisant leur autopsie, il a souvent trouvé une vessie plei-

ne, tendue au maximum (paralysie des muscles vésicaux ?).

Enfin, du point de vue intestinal, comparant l'intestin grêle au cæcum et au côlon, HIRZSFELD a été frappé par son intégrité relative.

Symptômes intestinaux et symptômes nerveux constituent, comme nous venons de le voir, les principales manifestations morbides provoquées par la toxine Shiga prise en bloc. Nous rappellerons en terminant ce chapitre que, dans cette toxine, le facteur des lésions typhlo-coliques est l'antigène O (1) et celui des altérations nerveuses, le poison neurotoxique. Récemment, toutefois, L. CHECCACCI et G. ISTRATI ont remarqué que la neurotoxine seule pouvait causer à la fois chez des lapins des paralysies et des lésions cæco-coliques (œdèmes-hémorragies) ; A. BOIVIN, en France, a fait des constatations analogues (2). Doit-on alors considérer ces lésions cæco-coliques comme une réaction de l'organisme animal, spécifique (c'est-à-dire strictement due à la neurotoxine *dysentérique*) ou banale ? On sait en effet que les lapins réagissent à un grand nombre de substances toxiques par des troubles intestinaux. — Cette question demeure sans réponse. La neurotoxine du Shiga provoque seulement des paralysies chez la souris. Quant à son action chez l'homme, elle est inconnue. — Un fait reste certain : l'observation clinique n'a jamais signalé dans les dysenteries humaines des symptômes nerveux du même ordre que ceux qu'on obtient expérimentalement au laboratoire.

(1) Il est intéressant de noter que cet antigène O donne expérimentalement les symptômes intestinaux communs à tous les antigènes glucido-lipidiques.

(2) Communication personnelle.



CHAPITRE VI

VACCINS ET SERUMS ANTIDYSENTERIQUES

Nous diviserons, en trois parties, ce chapitre ; les deux premières auront trait à la vaccination et à la sérothérapie antidysentériques et seront une présentation de ces méthodes de protection dans leur état actuel ; nous envisagerons dans la troisième, quelques hypothèses : De l'isolement récent dans les germes de la dysenterie d'un antigène O, auquel se joint dans le bacille de Shiga une neurotoxine spécifique, peut-on espérer de nouveaux procédés prophylactiques et thérapeutiques ?

A. — La vaccination antidysentérique

Une méthode de vaccination efficace serait surtout souhaitable contre le bacille de Shiga. Théoriquement, elle est possible : Des souris qui reçoivent sous la peau de faibles doses de bacilles desséchés survivent à l'infection expérimentale, l'immunité qu'elles ont acquise après 12 à 15 jours persistant 4 à 6 semaines. En pratique, elle est très délicate parce que les germes de Shiga sont particulièrement toxiques, et qu'ils déterminent, après injection chez l'homme, une réaction sévère et durable.

Des vaccins antidysentériques existent, qui contiennent *seulement* des bacilles vivants ou tués. On les introduit dans l'organisme soit par voie sous-cutanée (Vaccin de Shiga, fait de cultures tuées; vaccin vivant de Blanc et de Caminopetros), soit par la bouche (DOPTER, BESREDKA, Ch. NICOLLE et CONSEIL : emploi de bacilles vivants ou tués).

Toutefois, les vaccins les plus communément utilisés contre la dysenterie sont préparés avec des germes tués dont on a tenté au préalable d'atténuer le mieux possible le pouvoir toxique. Nous citerons les principaux d'entre eux : *Vaccins chauffés* à 56° pendant une heure ; *éthéro-vaccin polyvalent* de H. VINCENT ; *vaccin iodé* de RANQUE et SENEZ ; *lipo-vaccin triple* de WHITMORE et FENUEL ; *tétravaccin* de CASTELLANI ; *vaccin* de DEAN et ADAMSON (1916) « détoxiqué » par l'action de l'eusol et du peroxyde d'hydrogène ; *vaccin* d'OLITSKY : bacilles tués par la chaleur suspendus dans de l'huile d'amandes neutre (la rapidité d'absorption de cette préparation serait plus lente que celle d'un vaccin aqueux, et, dans ces conditions, se déclencherait une réaction moindre). Pendant la guerre de 1914, fut utilisé en Allemagne le « *Dysbacta* », qui était un mélange de bacilles, de toxine, et d'antitoxine dysentériques ; il n'entraînait, paraît-il, que des troubles légers.

Que faut-il penser de tous ces types de vaccins ? Sans doute ceci : en dépit des tentatives faites pour détruire ce qu'ils ont de toxique, leur manipulation reste redoutable et c'est sans doute pour cette raison qu'ils sont seulement utilisés sur une échelle réduite. En outre, leur valeur immunisante n'est pas, dans l'ensemble, pleinement démontrée.

D'autres méthodes prophylactiques se sont adressées, non plus au bacille de Shiga lui-même, mais à son poison. Parmi celles-ci, la meilleure est, sans conteste, *l'anatoxine dysentérique* mise au point, en 1926, par DUMAS, RAMON et SAÏD BILAL. Expérimentalement, elle possède un pouvoir protecteur indiscutable : « Seize jours après l'injection sous-cutanée de 0 cc. 5, puis de 1 cc. d'anatoxine (huit jours après la première) le lapin supporte huit doses mortelles de toxine injectée dans les veines ou six doses mortelles d'une culture en bouillon de 24 heures injectées sous la peau ».

LESBRE et VERDEAU ont obtenu des résultats comparables ; ils ont même réussi à immuniser un lapin en lui faisant ingérer de l'anatoxine dysentérique.

Chez l'homme, la vaccination par cet agent a pu être effectuée avec succès par voie sous-cutanée (DUMAS, RAMON, SAÏD

BILAL, VAN RIEL et PERGHER) : réactions locales et générales minimales, développement d'une bonne immunité sérique. On peut penser que le meilleur vaccin contre le germe de Shiga est aujourd'hui l'anatoxine spécifique.

On a essayé de protéger des individus contre le bacille de Flexner. Les résultats apportés par le vaccin sont mal connus; mais, en tout état de cause, il est à craindre, qu'étant donné le nombre important des facteurs antigéniques de ce bacille, son efficacité soit souvent réduite, (difficulté de préparation d'un vaccin très polyvalent).

La protection passive par la sérothérapie est de courte durée.

La vaccination par sérum-virus apporte une immunité immédiate, mais qui ne persiste que 20 à 25 jours.

B. — La sérothérapie antidysentérique

HISTORIQUE ET PRÉPARATION. — TODD (1904), à *Londres*, et ROSENTHAL (1903-1904), à *Moscou*, ont, les premiers, établi que la toxine soluble du bacille de Shiga provoque, quand elle est injectée chez un animal, l'apparition d'une véritable antitoxine. TODD, même, put préparer un sérum de cheval qui contenait au cc., assez d'anticorps pour neutraliser 20.000 doses léthales de toxine pour un lapin.

Aujourd'hui, les sérums thérapeutiques contre les dysenteries bacillaires sont toujours obtenus chez le cheval. Celui-ci les produit, après qu'il a été vacciné, soit par des germes tués puis vivants (SHIGA, FLEXNER et AMOSS, 1915), soit par des injections sous-cutanées d'anatoxine et de toxine spécifiques (DUMAS, RAMON, SAÏD BILAL).

Le cheval réagit toujours fortement à ces divers antigènes. Normalement, son sérum ne neutralise pas la toxine du bacille de Shiga à un taux appréciable, mais il possède parfois un certain pouvoir protecteur — comme le sérum de chèvre — vis-à-vis du bacille de Flexner (FLEXNER et AMOSS, 1915).

TITRAGE. — La meilleure méthode de titrage des sérums antidysentériques consiste en la détermination de leur titre antitoxique. L'étude des agglutinines ne convient pas, parce que la courbe de leur formation n'est pas parallèle à celle des antitoxines (HIRZSFELD, O'BRIEN, etc.) (1).

Pour fixer le pouvoir antitoxique, on peut se servir soit des corps microbiens tués et desséchés (DOPTER), soit plutôt de la toxine (NICOLLE, DEBAINS et JOUAN). Dans des verres à expérience, on réunit la même quantité de sérum (1/4 de cc.) et des doses décroissantes d'une toxine dont le pouvoir toxique est connu. On abandonne ce mélange à l'étuve à 37° pendant une heure, puis, on l'injecte chez l'animal. PFEIFFER et UNGERMANN (1909), KOLLE et ses collaborateurs (1924) ont démontré que l'union de la toxine et de l'antitoxine se fait selon la loi des proportions multiples.

Les animaux qui peuvent servir au titrage sont : les souris (KOLLE 1924, SUDMERSEN 1924) et les lapins (PRAUSNITZ). On doit utiliser la voie endo-veineuse, bien qu'elle soit parfois délicate chez la souris.

Une méthode pour standardiser l'anti-sérum Shiga a été décrite par SUDMERSEN, RUNGE et O'BRIEN, et O'BRIEN et RUNGE, et celle du comité d'hygiène de la S. D. N. est couramment utilisée.

PROPRIÉTÉS. — Conservé dans de bonnes conditions, au froid et à l'obscurité, le sérum antidysentérique garde ses vertus pendant au moins 18 mois (O'BRIEN). Il peut être purifié et concentré comme les sérums antidiphthériques (il semble donc que l'antitoxine dysentérique, tout comme les autres antitoxines, soit attachée à la pseudo-globuline du sérum).

Action du sérum.

I. — Sur la toxi-infection expérimentale

Le sérum a des effets préventifs et curatifs vis-à-vis des cultures et de la toxine dysentériques (VAILLARD et DOPTER).

(1) Les agglutinines correspondent, en effet, aux anticorps O et les antitoxines aux anticorps antineurotoxiques.

a) *Effets préventifs.* — Tous les animaux qui reçoivent le sérum résistent; les témoins succombent. Il existe chez ceux-là, au point d'injection des germes ou de la toxine, un œdème marqué, riche en polynucléaires et en germes (si ce sont des germes qui ont été injectés). Chez les autres, l'œdème est peu marqué et la phagocytose absente. Le sérum neutralise moins bien la toxine que les bacilles. Il serait à la fois antimicrobien (ou phagocytaire) et antitoxique (DOPTER). Selon PFEIFFER et UNGERMANN (1909), et BESSAU (1911) l'action du sérum relèverait davantage de ses propriétés antibactériennes que de ses propriétés antitoxiques.

b) *Effets curatifs.* — Alors que tous les témoins meurent du troisième au quatrième jour, tous les lapins qui ont reçu le sérum 24 heures après l'infection bacillaire (une dose mortelle), résistent en présentant seulement un léger état morbide. Après 48 heures, la survie devient aléatoire. Vis-à-vis de la toxine spécifique, l'action curatrice du sérum semble moindre.

Si l'on croit DOERR, le sérum antidysentérique agit sans distinction sur le « poison des nerfs » et le « poison intestinal » des bacilles : « Rien ne permet de dire que la neutralisation des poisons nerveux par des antitoxines laisse intact le poison dysentérique intestinal ». Mais sur ce point, MARJAN et LIPINSKI ont une opinion contraire. « Le cheval injecté avec les deux composants de la toxine dysentérique produit nettement plus d'antineurotoxine que d'anti-entérotoxine. L'antitoxine dysentérique, quoique n'étant pas spécifiquement antineurotoxique, préserve le lapin des paralysies : l'animal meurt d'affection intestinale ».

II. — *Sur la dysenterie bacillaire humaine*

Les résultats sont favorables dans les dysenteries du type Shiga. La mortalité est diminuée, les phénomènes dysentériques s'atténuent puis disparaissent. Il faut prescrire le sérum en injections quotidiennes et à fortes doses.

La sérothérapie préparée contre les autres germes de la dysenterie n'a que très peu d'action. Les résultats sont fort médiocres vis-à-vis du bacille de Flexner (GRAHAM, MANSON-BAHR, PERRY et MANSON, 1922).

**C. — Endotoxines et exotoxine dysentériques
nouvellement isolées peuvent-elles servir à la préparation
de meilleurs vaccins et sérums ?**

La dysenterie amibienne relève d'un médicament remarquable et presque spécifique : le chlorhydrate d'émétine. Il n'existe malheureusement pas de produit chimique pareillement actif sur les dysenteries bacillaires, et les seules armes mises en nos mains contre ces affections sont des armes immunologiques : vaccins et sérums. Or, nous venons d'apprendre qu'elles laissent encore beaucoup à désirer.

Serait-il possible de les rendre plus efficaces ? Etant donné l'isolement récent des exotoxine et endotoxines dysentériques, peut-on espérer, grâce à celles-ci, en la réalisation de vaccins plus actifs, et de sérums plus puissants ?

Ce sont ces questions que nous voulons maintenant discuter.

Demandons-nous, tout d'abord, comment il faut envisager les dysenteries bacillaires du point de vue pathogénique.

S'agit-il de maladies infectieuses ou de maladies toxiques ?

On a voulu les comparer à la diphtérie. En effet, comme dans cette affection, les germes restent localisés en un seul point de l'organisme qui est ici au niveau de la muqueuse intestinale et à l'intérieur de celle-ci. Ils ne se retrouvent habituellement ni dans le sang, ni dans l'urine. Aussi, PRAUSNITZ a-t-il pu émettre cette opinion : « La maladie doit être attribuée à l'influence des toxines microbiennes tandis qu'il n'y a pour ainsi dire pas lieu de se préoccuper d'une pénétration des agents pathogènes à l'intérieur du corps ».

Bien qu'elle ne soit pas tout à fait exacte — des bacilles dysentériques, en effet, ont été isolés dans les ganglions mésentériques et parfois même dans le sang — nous pouvons admettre cependant qu'elle est valable. Dans ces conditions, une thérapeutique contre la dysenterie surtout antitoxique

doit être considérée comme raisonnable. Cette thérapeutique peut-elle être envisagée dans une application pratique des endo et exotoxine spécifiques : préparation de nouveaux sérums et de nouveaux vaccins ?

On peut vacciner certains animaux avec l'exotoxine du bacille de Shiga et les antigènes glucido-lipidiques des germes de la dysenterie, mais ces antigènes ne pourraient être utilisés tels quels chez l'homme parce qu'ils s'avèrent toxiques (1).

Est-il possible de réduire cette toxicité ? Si l'on considère l'exotoxine, certainement oui : il suffit de traiter ce poison par le formol et la chaleur : on en obtient alors l'ana-dérivé. Cette anatoxine donne peu de réaction, et elle est douée d'un fort pouvoir immunisant.

Il en est, malheureusement, tout autrement avec l'endotoxine dysentérique. Sur celle-ci, le formol reste sans action; quant au toluol, s'il lui fait perdre son pouvoir toxique, il détruit en même temps son pouvoir antigène.

En conclusion, nous écrirons ces lignes : la vaccination contre l'exotoxine du *Shiga* pourrait être efficacement réalisée chez l'homme (à l'aide d'une anatoxine préparée à partir de la neurotoxine spécifique), mais non pas celle contre les endotoxines des bacilles de la dysenterie (à partir des antigènes O) (2). Pour que cette dernière soit au point, de nouvelles recherches, de nouvelles expériences sont indispensables.

L'injection chez des animaux d'exotoxine Shiga et d'antigènes O dysentériques permet d'obtenir chez ceux-ci, des sérums immuns.

a) Le sérum anti-dysentérique secondaire à l'introduction

(1) On possède déjà l'exemple des antigènes glucido-lipidiques typhiques. Ils provoquent, chez l'homme, des réactions très vives.

(2) Un vaccin pourrait être toutefois préparé en utilisant les antigènes O, non pas à l'état libre, mais sous forme de corps bactériens dont la neurotoxine aurait été détruite par un chauffage à 100°.

Son efficacité serait sans doute aussi grande que celle du vaccin anticholérique fait de bactéries tuées. On connaît en effet les diverses analogies qui existent entre les dysenteries bacillaires et le choléra.

dans un organisme d'antigène neurotoxique formolé est puissant ; ceci est connu et nettement démontré.

b) Aussi, étudions sans plus attendre le sérum antidysentérique anti-endotoxique. Comme nous venons de le signaler, il est possible de l'obtenir. A. BOIVIN et L. MESROBÉANU ont montré que des injections progressives, d'abord par voie intrapéritonéale, puis par voie endo-veineuse (une injection par semaine) de 1, 2, 5, 10, 20 mms d'endotoxine de bacilles de Shiga, chez le cheval, fait apparaître dans le sérum de celui-ci des anticorps spécifiques et protecteurs. Le lapin, comme les équidés, supporte convenablement cette vaccination.

Que vaut le sérum immun obtenu ?

Son titre en antitoxine est médiocre, et il ne protège que contre quelques doses mortelles d'endotoxine spécifique (1). Toutefois, il est permis de penser, comme le suggère A. BOIVIN, que « l'action antitoxique ne représente pas, peut-être, le seul bénéfice qu'un organisme infecté puisse retirer de la sérothérapie anti-endotoxique : il peut se joindre, étant donné l'injection de « l'antigène somatique O complet » aux propriétés antitoxiques des propriétés bactéricides » (2).

Nous avons vu, au début de ce travail, que le groupe des bacilles de Shiga est homogène : dans ces conditions, le sérum obtenu après l'injection de l'endotoxine d'une souche sera valable contre les endotoxines de toutes les autres souches. Ce sera différent dans le groupe Flexner, où la présence dans les corps microbiens de nombreux facteurs antigéniques nécessitera la préparation de plusieurs variétés de sérum.

Il apparaît nettement aujourd'hui qu'un bon sérum théra-

(1) Ceci souligne, une nouvelle fois, la différence qui réside entre les exo et les endotoxines dans le pouvoir de provoquer l'apparition des antitoxines. Ces poisons diffèrent encore dans leur mode de réaction vis-à-vis de leurs anticorps. « Les endotoxines (antigène O) précipitent en toutes proportions par les anticorps correspondants (O) ; les exotoxines ne précipitent que lorsqu'on réalise les proportions exactes selon lesquelles a lieu la neutralisation du poison par l'anticorps (floculation de RAMON) » (BOIVIN).

(2) A. BOIVIN, en effet, a pu montrer avec L. MESROBÉANU que la vaccination des animaux au moyen de l'antigène glucido-lipidique, comme celle par les anatoxines, provoque l'établissement d'une solide immunité anti-infectieuse.

peutique contre la dysenterie doit être un sérum mixte, à la fois anti-exo et endotoxique.

Nous ne voudrions pas terminer ce paragraphe sans citer intégralement ces conclusions de A. BORVIN, qui, regardant l'avenir, montrent tout l'intérêt pratique que peut avoir la découverte des antigènes glucido-lipidiques.

« Il ne nous paraît nullement téméraire de penser que, dans un avenir prochain, les antigènes glucido-lipidiques, isolés et purifiés par voie chimique, se substitueront, dans les vaccins, aux corps bactériens tués, dans la même mesure, par exemple, que des vitamines et que des hormones, isolées à l'état de composés chimiques, se sont déjà substitués, en thérapeutique, à l'huile de foie de morue, et aux poudres d'organes. Mais tandis qu'on a pu préparer, déjà, par synthèse, un certain nombre de vitamines et d'hormones, corps à molécules relativement simples, on ne parviendra vraisemblablement pas, avant longtemps, à synthétiser la molécule extrêmement complexe des antigènes glucido-lipidiques, et on devra se contenter alors de retirer ces antigènes des bactéries qui les renferment, et de les purifier le mieux possible ».



CHAPITRE VII

QUELQUES CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES DES DYSENTERIES BACILLAIRES

Nous désirons terminer ce travail en envisageant l'épidémiologie des dysenteries bacillaires. Nous serons très brefs sur ce sujet.

Les dysenteries bacillaires constituent un groupe de maladies à la fois endémiques et épidémiques.

Elles existent en temps de paix sous la forme endémique, surtout dans les pays soit pauvres, soit surpeuplés, et dans ceux dont les conditions hygiéniques, pour des raisons diverses, restent médiocres. Nous avons déjà signalé leur fréquence dans les contrées nordiques, en Allemagne, dans les nations balkaniques, dans l'Inde.

On les voit dans les hôpitaux et les asiles d'aliénés (KRUSE, 1901). Dans ces communautés closes, elles relèvent en premier lieu du manque d'hygiène habituel des malades et des déments. La mortalité, dans ces conditions, est très élevée.

BOJLÉN a fait une étude approfondie, au Danemark, des dysenteries bacillaires endémiques. Elles sont surtout fréquentes entre mai et août, et frappent également les deux sexes : les enfants de 1 à 10 ans sont principalement éprouvés. Selon l'auteur, sur 100 cas, deux sont mortels. L'agent infectieux varie.

En Europe, le bacille de Shiga semble plus commun dans le Sud et l'Est; et les types Flexner et Sonne dans le Nord et l'Ouest.

Depuis le début de ce siècle, des épidémies redoutables d'affections dysentériques ont éclaté aux Indes (1913), mais les plus importantes se sont produites sur divers points pendant la guerre de 1914 à 1918. Aux Dardanelles (1916), TRIBONDEAU et FICHET isolèrent surtout le germe de Shiga. En Macédoine, ANDREWES retrouve les formes V et W du bacille de Flexner, et sur le front ouest, les formes V W X et Y de ce même bacille. Pour VINCENT et MURATET, les affections à Flexner auraient été plus nombreuses que celles de Shiga. LEDINGHAM pense le contraire. Selon JOB (1921), 75 % des dysenteries marocaines seraient dues au bacille de Shiga.

La raison de ces constatations divergentes est encore mal connue, mais un fait est certain qui est le suivant : quand une épidémie éclate, il existe des chances à peu près identiques de découvrir, dans son facteur, un Flexner ou un Shiga, ou, dans certaines régions, un Sonne. D'ailleurs, dans une épidémie vraiment importante, on rencontre pour ainsi dire à coup sûr des bacilles divers, par exemple, un Flexner et un Shiga, ou deux Flexner sérologiquement distincts, ou même un bacille dysentérique et des bacilles paratyphiques (par exemple, à Gallipoli, pendant la guerre). « *In different epidemics, in different countries, and at different times, the proportion of cases due to different types varie considerably* ». (TOPLEY et WILSON).

En revanche, dans une dysenterie endémique, on ne rencontre habituellement qu'un ou deux germes, et le plus souvent, un germe unique est l'agent de cette maladie dans les hôpitaux et dans les asiles.

La dysenterie la plus grave, en moyenne, est indiscutablement celle provoquée par le bacille de Shiga. D'ailleurs, et cela est également valable pour tous les germes de la dysenterie, d'une endémie à l'autre, d'une épidémie à l'autre, morbidité et mortalité sont sujettes à de grandes variations.

Les épidémies ont surtout lieu pendant les mois chauds (juillet, août et septembre, dans l'Inde : ROGERS, 1913).

L'agent infectieux est le plus souvent transporté par les pattes de mouches souillées par des fèces dysentériques. « *In the*

Salonika Expeditionary Force, the maximum incidence of dysentery corresponded closely to the maximum prevalence of flies » : (TAYLOR (1919). Les mouches les plus redoutables sont celles du cheval (MANSON-BAHR) : chez deux d'entre elles le bacille de Shiga a pu être isolé dans la partie basse de l'intestin.

L'individu se contamine par absorption d'un liquide souillé par les bacilles : par exemple du lait ou de l'eau.

Les malades guéris d'une attaque aiguë de dysenterie (généralement, cette affection confère une immunité durable, étroitement spécifique pour chaque bacille) peuvent continuer à excréter les germes infectieux dans leurs matières fécales. Cette excrétion, le plus souvent, dure seulement une ou deux semaines mais, dans certains cas, elle est susceptible de se prolonger : on appelle *porteurs de germes*, ceux qui conservent des bacilles trois mois après le début de la maladie; ils sont nombreux dans les dysenteries à Shiga et ont le plus souvent un mauvais état général; ils sont plus rares dans les dysenteries à Flexner, et ils demeurent dans une bonne santé relative. Il est nécessaire de leur défendre d'exercer certaines professions (cuisiniers, par exemple).



RESUME ET CONCLUSIONS

L'intérêt d'un problème est fonction d'une part de sa nouveauté, et de l'autre, de son actualité. Ces conditions semblent aujourd'hui réunies pour rendre plus intéressante encore la question des dysenteries bacillaires. Nous avons essayé, au cours des sept chapitres de ce travail, d'en démontrer le pourquoi.

I. — Les dysenteries bacillaires existent à l'état endémique dans les pays pauvres ou surpeuplés, et sous forme épidémique pendant les guerres : ce dernier fait conditionne l'importance actuelle de leur étude. Elles ont pour agents un groupe particulier de bacilles dont le plus ancien, celui de K. Shiga, fut découvert en 1898. On distingue habituellement ces bacilles, d'après leurs réactions biochimiques, en deux groupes. Le premier englobe les germes qui n'ont pas d'action sur le mannitol, comme ceux de Shiga et de Schmitz. Dans l'autre qui comprend les germes qui fermentent ce poly-alcool, on trouve les bacilles de Flexner et de Sonne, le Bact. Alkalescens, et le Bact. Dispar.

II. — a) Distincts du point de vue biochimique, les bacilles de la dysenterie diffèrent encore, comme le montrent les réactions d'agglutination, par leur structure antigénique. Envisageons seulement ici les deux principaux. Le bacille de Shiga porte un antigène O unique, lequel introduit dans un organisme animal y détermine l'apparition d'un anticorps sérique qui lui est propre. Plusieurs variétés de sérum, en revanche, correspondent au bacille de Flexner parce que différents facteurs antigéniques, dans ce cas, résident dans le corps micro-

bien. Ces facteurs ont été remarquablement étudiés, après 1918, par ANDREWES et INMAN, puis tout récemment par BOYD. Le facteur Y de BOYD serait commun à toutes les souches « *smooth* » de Flexner, et dans ces diverses souches pourraient lui être adjoints un ou plusieurs autres facteurs X, V, W, etc. Certaines souches, même, ne contiendraient que le facteur Y et le passage des formes « *smooth* » aux formes « *rough* » se ferait par perte de ce dernier facteur.

b) L'application à l'étude des bacilles dysentériques des recherches ayant trait aux antigènes microbiens en général a permis de compléter encore nos connaissances sur leur structure intime. Ainsi, nous savons, aujourd'hui, que les formes « *smooth* » de ces bacilles sont plus virulentes que les formes « *rough* » parce qu'elles contiennent un antigène somatique O qui assure leur spécificité. Il existe un antigène O distinct pour les bacilles de Shiga, de Flexner, de Schmitz et de Sonne. A cet antigène O correspond un anticorps O particulier.

III. — Des travaux français (A. BOIVIN) confirmés par des travaux étrangers ont permis d'isoler dans les principaux bacilles de la dysenterie, — ceux de Shiga, de Flexner, de Schmitz et de Sonne — un complexe glucido-lipidique qui est à la fois l'antigène O et l'endotoxine de ces bacilles. Ce complexe présente les caractères communs à tous les antigènes de même nature chimique, tels que la toxicité, le pouvoir antigénique, la production « *in vivo* » de lésions intestinales, etc. Il peut être préparé, comme ceux-ci, par les méthodes de A. BOIVIN (acide trichloracétique), de RAISTRICK et TOPLEY (trypsine), de MORGAN (di-éthylène-glycol).

IV. — Depuis 1903, on sait que de tous les bacilles dysentériques, celui de Shiga est le plus toxigène. Mais jusqu'à ces toutes dernières années, il n'avait pas été possible de réaliser un accord sur la nature du poison qu'il élabore. Était-ce une exo ou une endotoxine ? Devait-on distinguer dans ce poison un seul ou plusieurs éléments ? Les recherches de A. BOIVIN ont établi, en se basant sur une séparation chimique, que le

bacille de Shiga produit deux toxines, dont l'une est un antigène glucido-lipidique (ch. III) et l'autre une neurotoxine qu'on peut retrouver dans les filtrats de cultures en bouillon et dans les autolysats bacillaires. Endotoxine, parce qu'elle est un des constituants de la cellule bactérienne, la neurotoxine dysentérique s'éloigne cependant des antigènes glucido-lipidiques pour s'apparenter aux exotoxines vraies par toutes ses propriétés : constitution chimique, thermolabilité, action toxique, comportement à l'égard des anticorps, etc.

V. — Les bacilles de Shiga sont pathogènes pour les animaux, surtout pour les lapins et les souris, et à un moindre degré pour les cobayes et les chiens. Introduits dans l'organisme par des voies différentes, ils déterminent presque toujours électivement des lésions intestinales. L'affection dans ce cas, comme celle qui évolue chez l'homme, présente un caractère local qui fait songer à la diphtérie. Les bacilles demeurent le plus souvent sur place et leurs poisons gagnent tout l'organisme.

Les bacilles de Flexner sont en général beaucoup moins virulents que ceux de Shiga. En outre, ils sont « atoxiques ». Toutefois, injectés chez le cobaye par voie intrapéritonéale, ils peuvent être mortels.

La toxine du bacille de Shiga, même à doses faibles, est particulièrement nocive. Elle tue l'animal après avoir provoqué chez celui-ci l'apparition de paralysies et de symptômes intestinaux. Il semble que dans l'immense majorité des cas, les signes nerveux ont pour facteur la fraction neurotoxique du poison, et les lésions typhlo-coliques, l'antigène O.

VI. — Il n'existe, en thérapeutique, aucun produit chimique actif contre les dysenteries bacillaires. Les seules armes mises entre nos mains sont de nature immunologique, et elles sont douées d'une efficacité limitée. De tous les vaccins utilisés aujourd'hui, et qui sont pour la plupart redoutables parce que toxiques, le meilleur est l'anatoxine. Des sérums anti-dysentériques préparés, seul, le sérum anti-Shiga a des propriétés préventives et thérapeutiques.

Etant donné l'isolement récent des exotoxine et endotoxines dysentériques, peut-on espérer, grâce à celles-ci, en la réalisation de vaccins plus actifs et de sérums plus puissants ? Une réponse affirmative serait, à l'heure actuelle, prématurée, mais tout laisse espérer qu'elle sera, un jour, exacte.

VII. — Les dysenteries bacillaires sont des affections endémiques et épidémiques dont voici les principaux caractères : affections des pays pauvres ou surpeuplés, elles sont surtout dangereuses en temps de guerre. La plus grave est celle provoquée par le bacille de Shiga. Beaucoup d'épidémies sont dues non pas à un seul germe, mais à plusieurs.

La contamination se fait par l'eau; elle peut se faire aussi par le lait, infecté par des mouches dont les pattes ont été souillées dans des garde-robes dysentériques. La maladie sévit surtout en été. Il existe des porteurs de germes de Shiga et de Flexner.

Les recherches modernes qui se rapportent à la structure antigénique des bacilles dysentériques, et à la toxine du germe de Shiga ont permis d'expliquer beaucoup des points contradictoires, étonnants pour le lecteur, qui jalonnent les travaux consacrés à ces questions, depuis le début de ce siècle, par différents auteurs.

Si nous avons fait cette modeste mise au point (décembre 1939), c'est parce que nous avons pensé qu'une présentation de ces recherches, où seraient soulignés leurs intérêts théorique et pratique, pouvait être une œuvre utile.

Vu :

Vu :

LE DOYEN :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

TIFFENEAU.

NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. TOPLEY W. W. C. et WILSON G. S. — *The Principles of Bacteriology and Immunity*. 1 vol. Arnold et Cie, 1936.
2. Divers auteurs. — *A system of Bacteriology*, vol. 4; *Enteric Group. vibrios, pasteurella*. Med. Res. Council, 1929.
3. ZINSSER, ENDERS et FOTHERGILL. — *Immunity principles and application in Medicine and public Health*. Macmillan (5^e édition), 1939.
4. ANDREWES F. W. et INMAN A. C. — *A study of the serological races of the Flexner group of Dysentery Bacilli*. Medical Research Committee (National Health Insurance), 1919, Londres.
5. DUMAS J. — *La Dysenterie bacillaire*. Paris, Doin, 1938.
- 5 bis. *Organisation d'hygiène de la Société des Nations.*
 - a) *Rapports sur les Recherches sérologiques présentés à la deuxième Conférence Intern. sur la standardisation des sérums et des réactions sérologiques, tenue à l'Institut Pasteur, à Paris, en novembre 1922* (Rapports Doerr, Dopter, Gieszczykiewicz, K. Shiga, etc.).
 - b) *Mémoire sur la Standardisation Internationale des Sérums et des produits bactériens*, par C. PRAUSNITZ (Genève, 1929).
6. AMAKO T. — *Z. Hyg. Infektkr.*, **60**, 1908, p. 93.
7. ANDREWES F. W. — *Lancet*, 1918, p. 560.
8. ANDREWES F. W. et INMAN A. C. — *Spec. Rep. Ser. Med. Res Coun. Lond*, 1919, n° 42.
9. AOKI K. — *Tohoku J. exp. Med.*, **2**, 1921, p. 142. — *Ibid.*, **4**, 1923, p. 12.
10. ARKWRIGHT J. A. — *Journ. Path. Bact.*, **24**, 1921, p. 36.
11. AUICHE B. — *C. R. Soc. de Biol.*, **64**, 1908, p. 833.
12. BARG G. S. — *Z. Immun. Forsch.*, **74**, 1932, p. 372.
13. BESSAU G. — *Zbl. Bakt.*, **57**, 1911, p. 27.
14. BEYER H. G. et REAGH A. L. — *Journ. med. Res.*, **12**, 1904, p. 313.
15. BLAKE A. V. et OKELL C. C. — *J. Path. Bact.*, **32**, 1929, p. 120.
16. BOIVIN A. — *C. R. Acad. des Sciences*, **203**, 1936, p. 284.
— *C. R. Soc. de Biol.*, **126**, 1937, p. 218.

- *Ann. Inst. Past.*, **61**, 1938, p. 426.
Paris Méd., n° 6, 11-2-1939.
- 16 bis. BOIVIN A et DELAUNAY A. — *C. R. Soc. de Biol.*, **132**, 1939, p. 413.
17. BOIVIN A. et IZARD Y. — *C. R. Soc. de Biol.*, **124**, 1937, p. 25.
18. BOIVIN A. et MESROBEANU L. — a) *C. R. Soc. de Biol.* :
— **118**, 1935, p. 612 et 614.
— **124**, 1937, p. 439, 442, 1078, 1092 et 1176.
— **125**, 1937, p. 273 et 796.
— **126**, 1937, p. 222, 323 et 652.
— **127**, 1938, p. 752.
— **128**, p. 446.
b) *C. R. Acad. des Sciences* :
— **198**, 1934, p. 2211.
— **204**, 1937, p. 302 et 1759.
c) *Rev. Immunol.* :
— **1**, 1935, p. 553.
— **2**, 1936, p. 113.
— **3**, 1937, p. 319.
— **4**, 1938, p. 40 et 197.
d) *Commun. VI^e Congrès Chim. Biol.* (Lyon 1937).
Volume du Congrès, p. 401.
19. BOIVIN A., MESROBEANU L. et YZARD Y. — *C. R. Soc. de Biol.*, **127**, 1938, p. 651.
20. BOIVIN A., MESROBEANU I. et MESROBEANU L. — *C. R. Soc. de Biol.*, **114**, 1933, p. 307.
21. BOIVIN A., MESROBEANU L. et MESROBEANU I. — *C. R. Acad. des Sciences*, **198**, 1934, p. 2124.
22. BOJLÉN K. — *C. R. Soc. de Biol.*, **103**, 1930, p. 613.
— « *Dysentery in Denmark* ». Biance Lunos Begtrykkeri, 1934, Copenhagen.
23. BOYD J. S. K. — *J. R. Army med. Cps.*, **59**, 1932, p. 241 et 331.
— *Ibid.*, **66**, 1936, p. 1.
— *Journ. of Hyg.*, **38**, 1938, p. 477.
24. BURNET F. M. et MCKIE M. — *J. Path. Bact.*, **33**, 1930, p. 637.
25. CHECCACCI L. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperm.*, **13**, 1938, p. 76.
26. CLAUBERG K. W. — *Klin. Wschr.*, **10**, 1931, p. 540.
— *Zbl. Bakt.*, **124**, 1932, p. 23.
27. CLAYTON F. H. A. et WARREN S. H. — *J. Hyg. Camb.*, **28**, 1929, p. 355.
— *Ibid.*, **29**, 1929, p. 191.
28. CONRADI H. — *Dish. med. Wschr.*, **29**, 1903, p. 26.
— *Ibid.*, **32**, 1906, p. 58.
29. COYNE P. et AUCHE B. — *Revue de Méd.*, **27**, 1907, p. 1129.
C. R. Soc. de Biol., **64**, 1908, p. 829 et 831.

30. DACK G. M. et PETRAN E. — *J. Infect. Dis.*, **55**, 1934, p. 1.
31. DEAN H. R. et ADAMSON R. S. — *Brit. med. J.*, 1916, p. 611.
32. DELAFIELD M.-E. — *Brit. Journ. Exp. Path.*, **15**, 1934, p. 130.
33. DOPTER C. — *Ann. Inst. Past.*, **19**, 1905, p. 753.
34. DOUGLAS S. R. et COLEBROOK L. — *Spec. Rep. Ser. med. Coun. Lond.*, n° 6, 1917.
35. DOWNIE A. W., WADE E., et YOUNG J. A. — *J. Hyg. Camb.*, **33**, 1933, p. 196.
36. DUDGEON L. S. — *Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. Lond.*, 1919, n° 40.
37. DUMAS, J. RAMON G. et BILAL S. — *Ann. Inst. Pasteur*, **40**, 1926, p. 134.
38. EATON M. D. — *Journ. Bact.* **31**, 1936, p. 347, et p. 367. — **34**, 1937, p. 139.
— *Journ Immunol.*, **33**, 1937, p. 419.
39. FLEXNER S. — *Zbl. Bakt.*, **28**, 1900, p. 625.
— *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, **11**, 1900, p. 231.
40. FLEXNER S. et AMOSS H.-L. — *J. Exp. Med.*, **21**, 1915, p. 515.
41. FLEXNER S. et SWEET J.-E. — *J. Exp. Med.*, **8**, 1906, p. 514.
42. FORSYTH W. L. — *J. Trop. Med. Hyg.*, **36**, 1933, p. 65.
43. GAY. — *Univ. Pa. med. Bull.*, **15**, 1902, p. 307.
44. GETTINGS H. S. — *Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. Lond.*, 1919, n° 30.
45. GRASSET E. et GORY M. — *C. R. Soc. de Biol.*, **96**, 1927, p. 180.
46. GRASSET E. et LEWIN W. — *C. R. Soc. de Biol.*, **125**, 1937, p. 979.
47. HAAS R. — *Zeitschrift f. Immunitätsf. Bd.* **91**, 1937, H. 3.
— *Ibid.* **92**, 1938, H. 4/5.
— *Ibid.* **94**, 1938, H. 3/4.
— *Ibid.*, **94**, 1938, H. 5/6.
48. HAENDEL. — *Arb. Gesund amt.*, **28**, 1908, p. 358.
49. HISS P.-H. — *J. Med. Res.*, **13**, 1904, p. 1.
50. HISS P.-H. et RUSSEL F.-F. — *Med. News*, **82**, 1903, p. 289.
51. IGUCHI J. OHSTUBO I. et EGUCHI C. — *Bull. off. int. Hyg. publ.*, **25**, 1933, p. 639.
52. ISTRATI G. — *C. R. Soc. de Biol.*, **127**, 1938, p. 1336.
— *Ibid.*, **129**, 1938, p. 1010.
53. JOHNSTON M. M. et BROWN A. — *Canad. publ. Hlth J.*, **21**, 1930, p. 394.
54. KAUFFMANN F. — *Ergeb. Hyg. Bakt. Immunit. exp. Ther.*, **15**, 1934, p. 219.
55. KEMPER F. — *Zbl. Bakt.*, **130**, 1933, p. 265.
56. KERRIN J. C. — *J. Hyg. Camb.*, **28**, 1928, p. 4.
57. KERRIN J. C. et CRUICKSHANK J. — *J. Path. Bact.*, **29**, 1926, p. 315.

58. KOLLE W., SCHLOSZBERGER H. et PRIGGE R. — *Dtsch. med. Wschr.*, **50**, 1924, p. 1105.
59. KOSER S. A., REITER D. O., BORTNIKER E. et SWINGLE E. L. — *J. Prev. Med.*, **4**, 1930, p. 477.
60. KRAUS R. et DOERR R. — *Wien. Klin. Wschr.*, **18**, 1905, p. 1077.
61. KRUSE W. — *Z. Hyg. Infektkr.*, **17**, 1894, p. 1.
— *Dtsch. med. Wschr.*, **26**, 1900, p. 637.
— *Ibid.*, **27**, 1901, p. 370 et 386.
62. KRUSE, RITTERSHAUS, KEMP et METZ. — *Z. Hyg. Infektkr.*, **57**, 1907, p. 417.
63. KURAUCHI K. — *J. Immunol.*, **17**, 1929, p. 555.
64. KURAUCHI K. et NAGATA S. — *J. Immunol.*, **29**, 1935, p. 435.
65. LANCELIN R. et RIDEAU M. I. — *Arch. Méd. Pharm. nav.*, **105**, 1918, p. 47.
66. LE MOIGNIC et PINOY. — *C. R. Soc. de Biol.*, **79**, 1916, p. 201 et 352.
67. LENTZ. — *Z. Hyg. Infektkr.*, **41**, 1902, p. 559.
68. LENTZ O. et PRIGGE R. — « *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen* » de « *Kolle, Kraus et Uhlenhuth* », GUSTAV FISCHER, Jena. **3**, 1931, p. 1377.
69. LOVELL R. — *Proc. roy. Soc. Med.*, **22**, 1929, p. 820.
70. LUNZ R. — *Zbl. Bakt. Abt. I, Orig.* **56**, 1910, p. 28.
— *Ibid.* **58**, 1911, p. 168.
71. MACGILL J. S. et DOWNIE A. W. — *Lancet*, 1932, ii. 29.
72. MANSON P. — « *Tropical Diseases* » 1914, 5^e éd., Londres.
73. MARTIN A. R. — *Brit. Journ. exp. Path.*, **15**, 1934, p. 137.
74. MARTINI E. et LENTZ O. — *Z. Hyg. Infektkr.* **41**, 1902, p. 540.
75. MESROBEANU L. et BOIVIN A. — *C. R. Soc. de Biol.*, **124**, 1937, p. 439.
76. MEYER K. — *Z. Immunforsch.*, **68**, 1930, p. 98.
— *Ibid.* **69**, 1931, p. 134 et 499.
— *Ibid.* **71**, 1931, p. 331.
77. MEYER K. et MORGAN W. T. J. — *Brit. J. exp. Path.*, **16**, 1935, p. 476.
78. MICHAELIS L. — *Dtsch. med. Wschr.*, **43**, 1917, 1506.
79. MORGAN W. T. J. — *Brit. J. exp. Path.*, **12**, 1931, p. 62.
— *Journ. Soc. Chem. Ind.*, **56**, 1937, p. 446.
— *Biochem. Journ.*, **31**, 1937, p. 2003.
80. MURRAY E. G. D. — *J. R. Army med. Cps*, **31**, 1918, p. 257 et 353.
81. MYERS E. M. et KOSER S. A. — *J. prev. Med. Baltimore*, **6**, 1932, p. 101.
82. NABARRO D. — *J. Path. Bact.*, **26**, 1923, p. 429.
— *Ibid.* **30**, 1927, p. 176.
83. NEISSER M. et SHIGA K. — *Dtsch. med. Wschr.*, **29**, 1903, p. 61.
84. NELSON R. L. — *J. Bact.*, **20**, 1930, p. 183.

85. OKELL C. C. et BLAKE A. V. — *J. Path. Bact.*, **33**, 1930, p. 57.
86. OLITSKY P. K. et KLIGLER I. J. — *J. exp. Med.*, **31**, 1920, p. 19.
87. PAPPENHEIMER A. M. — *Journ. biol. Chem.*, **120**, 1937, p. 543.
88. PAPPENHEIMER A. M. et JOHNSON S. J. — *Brit. Journ. exp. Path.*, **18**, 1937, p. 239.
89. PFEIFFER R. et LUBINSKI H. — *Zentralbl. Bakt. (Orig.)*, **102**, 1927, p. 459.
90. PFEIFFER R. et UNGERMANN E. — *Zbl. Bakt.* **50**, 1909, p. 534.
91. PRIGGE I. R. — *Zentralbl. f. Bakt.* **144**, Bd. Heft. 1/5.
92. RAISTRICK H. et TOPLEY W. W. C. — *Brit. Journ. exp. Path.* **15**, 1934, p. 113.
93. REILLY J., RIVALIER E., LAUNAY C. et STEFANESCO V. — *Ann. Med.*, **33**, 1933, p. 388 et 433.
94. SARTORIUS F. et REPLOH H. — *Klin. Wschr.*, **10**, 1931, p. 2216.
— *Zbl. Bakt.*, **126**, 1932, p. 10.
95. SCHMITZ K. E. F. — *Z. Hyg. Infektr.*, **84**, 1917, p. 449.
96. SHIGA K. — *Zbl. Bakt.*, **23**, 1898, p. 599.
— *Ibid.*, **24**, 1898, p. 817, 870 et 913.
— *Dtsch. Med. Wschr.*, **27**, 1901, p. 741, 765 et 783.
— *Z. Hyg. Infektr.*, **60**, 1908, p. 75.
97. SCHROETER et GUTJAHR — *Zbl. Bakt. abt. I, Orig.* **58**, 1911, p. 577.
98. SMITH J. et FRASER A. M. — *J. Path. Bact.*, **31**, 1928, p. 511.
— *J. Hyg. Camb.*, **30**, 1930, p. 216.
99. SMITH T. et REAGH A. L. — *Journ. med. Res.*, **10**, 1903, p. 89.
100. SONNE C. — *Zbl. Bakt.*, **75**, 1915, p. 408.
101. STRONG R. P. et MUSGRAVE W. E. — *J. Amer. Med. Ass.*, **35**, 1900, p. 498.
102. SUDMERSEN H. J., RUNGE B. F. et O'BRIEN R. A. — *Brit. J. Exp. Path.*, **5**, 1924, p. 100.
103. THIBAUT P. — *Ann. Inst. Past.*, **63**, 1939, p. 462.
104. THJOTTA T. — *J. Bact.*, **4**, 1904, p. 480; *Ibid.* **5**, 1920, p. 67.
105. THJOTTA T. — (Om dysenterie i Norge). *Med. Rev. Bergen*, **34**, 1917, p. 57, 109, 171, 291.
106. TODD C. — *J. Hyg. Camb.*, **4**, 1904, p. 480.
107. TOPLEY W. W. C., RAISTRICK H., WILSON J., STACEY M., CHALINOV S. W. et CLARK R. O. J. — *Lancet*, **232**, 1937, p. 252.
108. VAILLARD L. et DOPFER C. — *Ann. Inst. Past.*, **17**, 1903, p. 463.
- 108 bis. VAN RIEL J. et PERGHER J. — *Ann. Soc. belge Med. trop.*, **15**, 1935, p. 399.
109. WATANABE K. — *Z. Immunforsch.*, **84**, 1935, p. 156.
110. WEIL E. et FÉLIX A. — *Wien. Klin. Woch.*, **30**, 1917, p. 1509.
111. WELCH H. et MICKLE F. L. — *Amer. J. Publ. Hlth.* **22**, 1932, p. 263. — *Ibid.* **24**, 1934, p. 219.

112. WHITEHEAD H. et SCOTT W. M. — *Lancet*, 1934, ii 248.
113. WILSON G. S., TWIGG R. S., WRIGHT R. C., HENDRY C. B.,
COWELL M. P. et MAIER Y. — *Spec. Rep. ser. med. res.*
coun. Lond., n° 206, 1935.
114. WAALER E. — *Journ. of exper. Med.*, **63**, 1936, p. 1.
115. ZOZAYA J. — *Brit. J. exp. Path.*, **13**, 1932, p. 28.

TABLE DES MATIERES

Introduction.	3
<i>Chapitre premier.</i> — Histoire et classifications des bacilles dysentériques.	9
<i>Chapitre II.</i> — Structure antigénique des bacilles de la dysenterie.	17
<i>Chapitre III.</i> — Les antigènes glucido-lipidiques des bacilles de la dysenterie.	29
<i>Chapitre IV.</i> — La toxigénèse du bacille de Shigā	37
<i>Chapitre V.</i> — Les lésions expérimentales provoquées par les bacilles de la dysenterie	47
<i>Chapitre VI.</i> — Vaccins et sérums antidysentériques	55
<i>Chapitre VII.</i> — Quelques caractères épidémiologiques des dysenteries bacillaires.	65
Résumé et Conclusions.	69
Index bibliographique	73



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



